

UNIVERSIDAD PABLO DE OLAVIDE

Facultad de Ciencias Experimentales

Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular



# **Organización topológica de la corteza cerebral en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer**

Tesis Doctoral  
presentada por

**Rafael Romero García**

Dirigida por

Dr. José Luis Cantero Lorente

Dra. Mercedes Atienza Ruiz

Sevilla, 2014







D. José Luis Cantero Lorente y Dña. Mercedes Atienza Ruiz, ambos Profesores Titulares del área de Fisiología, del Departamento de Fisiología, Anatomía y Biología Celular, perteneciente a la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla,

**CERTIFICAN:**

Que el presente trabajo titulado “*Organización topológica de la corteza cerebral en el envejecimiento normal y en la enfermedad de Alzheimer*”, ha sido realizado bajo su dirección y supervisión por D. Rafael Romero García, Ingeniero Informático por la Universidad de Sevilla, y reúne las condiciones académicas exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad Pablo de Olavide, de Sevilla.

Para que así conste, firmamos el presente documento en Sevilla, a 8 de octubre de 2014

Fdo.: Dr. José Luis Cantero Lorente

Fdo.: Dra. Mercedes Atienza Ruiz



## **Agradecimientos**

*Es una lástima que la rutina del día a día o que cierta inhibición social nos impidan dar un justo reconocimiento a aquellas personas que, de una manera u otra, hacen que todo vaya en la dirección correcta. Aunque sería imposible enumerar todo el apoyo recibido durante la realización de este proyecto, quiero aprovechar esta oportunidad para agradecer a ciertas personas lo mucho que me han ayudado estos años.*

*A mi codirector, el Doctor José Luis Cantero Lorente, cuyo esfuerzo y paciencia han sido los motores que han llevado esta Tesis hacia su destino. Siempre le estaré agradecido por darme esta oportunidad y por confiar en mí desde el primer momento. Su dedicación al trabajo y su incansable búsqueda de la perfección me han empujado a ir siempre un paso más allá, a intentar explorar nuevos horizontes. Siempre recordaré aquellas charlas informales que a través de los años han moldeado mi visión sobre cómo un científico debe enfrentarse a los enigmas que nos regala el Universo.*

*Agradecer a mi codirectora, la Doctora Mercedes Atienza Ruiz, esa energía y vitalidad que tanto me han ayudado en los buenos y, sobre todo, en los malos momentos. Muchas de las humildes contribuciones de esta Tesis surgen a raíz de su capacidad para hacer esas preguntas incómodas que todo científico debería hacerse sobre su trabajo. Su profundo conocimiento del cerebro y su innata habilidad para transmitir ideas la han convertido en la mejor de las referencias. Gracias por motivarme día a día y por enseñarme a convertir los problemas en retos.*

*A la Doctora Line Clemmensen, de la Universidad Tecnológica de Dinamarca, por enseñarme como profesora y como compañera los oscuros secretos de la estadística. Siempre le estaré agradecido por una cálida acogida en su frío país.*

*Por supuesto, agradecer a todos aquellos ancianos que voluntariamente se ofrecieron a pasar por el claustrofóbico escáner con la esperanza de ayudar a mejorar nuestra comprensión sobre el cerebro y sus enfermedades.*

*A esos compañeros que han hecho que los años en el laboratorio hayan sido algo más que un doctorado. A Esther por nuestras luchas y celos de hermanos; a Eva por la complicidad durante tantos años; a Gabriel por tender siempre una mano; a Mayely por azucarar nuestro día a día con sus dulces palabras; a Sara por ser tan auténtica; a Ana, Sofía, Kelly, Claudia, Laura, Macarena. Maité y a Olga por los desayunos entre risas. Gracias a todos mis ángeles por regalarme aquellas acampadas durante la hora de la siesta.*

*A la secta del máster por las aventuras vividas: Alan, África, Clara, Larisa, Lucía, Paloma, Pamper, Fran M, Fran C, Rafa G, y a los acoplados David P, David E y Dani. Siempre supe que aquellos viajes y aquellas noches nos unirían para siempre.*

*A mis amigos de toda la vida, siempre fieles: a Alfonso por su nobleza; a Carlos por su idealismo; a Ceres por su lealtad; a Curro por sus chistes; a David por tratarme como a un hermano cuando más lo necesitaba; a Helena y a Julia por su preocupación sincera; a Nando por cortar la cuerda; a Belén, José Ramón, Juanma, Molero, Nacho, Isa O, Isa P, Tania y a Yago, gracias a todos por compartir conmigo esos momentos que hacen que la vida merezca la pena.*

*A mi padre, inspiración científica insuperable que, aunque me haya costado años reconocerlo, siempre ha sido el espejo en el que mirarme. Sus clases de astronomía bajo el cielo de Cartaya consiguieron despertar en aquel niño una incansable curiosidad por descubrir el mundo. Nadie podrá nunca comprender cuánto de él hay en mí, ni hasta qué punto aquellas estrellas guiaron mi camino hasta aquí. A mi madre, por estar siempre ahí, incluso cuando no lo merecía. Por su bondad, su entrega y por complementar mi visión del mundo. Es el orgullo que brota en sus ojos al mirarme lo que me empuja a seguir adelante. A mi hermana, por su cariño inagotable, por su humanidad y por su humildad. Sé que su gran potencial la llevará hasta lo más alto en el mundo de la química.*

*A mis abuelos Bernardino, Rosario y Petra por su confianza en mí y por su devoción. Con especial cariño quiero recordar a mi abuelo Seve, que me vio comenzar esta andadura desde casa y me verá terminar allá donde esté.*

*Y por último, a Elisa, mi compañera de viaje, por hacerme más humano y por sacrificarse día a día. Porque la palabra “apoyo” se queda corta para alguien que me lo ha dado todo. Su comprensión y sus consejos han evitado que me derrumbara en los momentos de debilidad. Ella es la persona que mejor me conoce y con la que he compartido, y compartiré, los mejores momentos de mi vida. Gracias por regalarme cada instante a tu lado, esta Tesis va para ti.*





*“Age is an issue of mind over matter. If you don't mind, it doesn't matter”*

***Mark Twain***









## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
<b>1. RESUMEN</b>	<b>13</b>
1.1. Resumen	13
1.2. Abstract	15
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>19</b>
2.1. Evolución filogenética de la corteza cerebral	24
2.2. Organización microscópica de la corteza cerebral	27
2.2.1. Tipos de células nerviosas	27
2.2.2. Organización en capas de la corteza cerebral	29
2.2.3. Organización columnar de la corteza cerebral	31
2.3. Organización regional de la corteza cerebral	33
2.4. Aproximaciones al estudio de la conectividad cortical: de la sinapsis a la organización topológica de la corteza	39
2.5. Deterioro de la conectividad cortical asociado al envejecimiento normal y patológico	49
2.6. Relaciones entre conectividad estructural y funcional de la corteza cerebral	55
<b>3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>61</b>
3.1. Objetivos	61
3.2. Hipótesis	62
3.2.1. Hipótesis I	62
3.2.2. Hipótesis II	63
3.2.3. Hipótesis III	63
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>67</b>
4.1. Sujetos	67
4.2. Adquisición de imágenes cerebrales	70
4.2.1. Imágenes de Resonancia Magnética estructural (RM)	70
4.2.2. Imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones (PET)	70
4.3. Reconstrucción de la superficie cortical y estimación del espesor de la corteza	73
4.4. Parcelación de la corteza cerebral	75
4.5. Construcción del mapa de conexiones de la corteza cerebral	77
4.5.1. Matrices de correlación parcial	77
4.5.2. Análisis estadístico de las conexiones significativas entre regiones	79
4.5.3. Determinación de la conectividad estructural y funcional de la corteza cerebral	81

4.5.3.1. Grafos binarios: Matriz de adyacencia y sparsity	82
4.5.3.2. Grafos ponderados: Matriz de pesos	84
<b>4.6. Análisis topológico de la corteza cerebral</b>	85
4.6.1. <i>Métricas de segregación e integración</i>	86
4.6.1.1. Métricas de SW aplicadas a grafos binarios	86
4.6.1.2. Métricas de SW aplicadas a grafos ponderados	90
4.6.2. <i>Caracterización de la longitud de las conexiones de la red</i>	93
4.6.3. Estimación de la centralidad y la modularidad	94
4.6.4. <i>Evaluación de la resistencia de la red cortical</i>	97
4.6.5. <i>Estimación del acoplamiento Estructural-Funcional (E-F)</i>	98
4.6.6. <i>Diferencias estadísticas entre la topología cortical de controles, DCLa y EA</i>	100
<b>5. RESULTADOS</b>	105
5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra	105
5.2. Efectos de la escala de parcelación y del sparsity sobre la topología de la red cortical estructural	106
5.3. Determinación de la escala de parcelación cortical óptima	112
5.4. Diferencias de organización topológica entre la red cortical estructural y funcional	114
5.5. Localización anatómica de hubs y módulos en la red cortical estructural y funcional	115
5.6. Robustez de las redes corticales estructurales y funcionales	126
5.7. Estimación del acoplamiento E-F a partir de las propiedades topológicas de la red cortical	128
5.7.1. <i>Acoplamiento E-F a partir de los elementos que conforman la red estructural</i>	128
5.7.2. <i>Acoplamiento E-F a partir de los elementos que conforman la red funcional</i>	129
5.8. Diferencias en la topología cortical asociadas al continuum entre envejecimiento normal y EA	131
5.8.1. <i>Alteraciones de la segregación e integración cortical</i>	131
5.8.2. <i>Alteraciones del nivel de acoplamiento E-F</i>	134
5.8.3. <i>Redistribución de la longitud de las conexiones de la red cortical</i>	135
5.8.4. <i>Alteraciones en la conectividad de los lóbulos corticales</i>	137
5.8.5. <i>Redistribución de los hubs globales en el DCLa y en la EA</i>	140
<b>6. DISCUSIÓN</b>	149
6.1. Influencia de la escala de parcelación sobre la topología de la corteza cerebral	150
6.2. Influencia del envejecimiento sobre la topología anátomo-funcional de la corteza cerebral	153
6.3. Acoplamiento de redes corticales E-F durante el envejecimiento normal	156
6.4. Alteraciones de la topología de la corteza cerebral en el continuum envejecimiento normal-EA	158
6.5. Limitaciones metodológicas	168

<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>173</b>
7.1. Conclusiones	173
7.2. Conclusions	175
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>179</b>
<b>9. ANEXO I</b>	<b>203</b>
<b>10. ANEXO II</b>	<b>207</b>
<b>11. ANEXO III</b>	<b>221</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Ejemplo de diferentes modelos de redes que pueden resultar de la aplicación de la Teoría de Grafos.	43
<b>Figura 2.</b>	Representación esquemática de la metodología utilizada en el presente trabajo.	72
<b>Figura 3.</b>	Propiedades de <i>small-world</i> de las redes binarias para un rango de valores de <i>sparsity</i> y diferentes esquemas de parcelación cortical.	109
<b>Figura 4.</b>	Análisis de regresión lineal para determinar la relación estadística entre las propiedades de <i>small-world</i> y el <i>sparsity</i> .	110
<b>Figura 5.</b>	Distribución de grados para las escalas corticales que contienen 66, 108, 599 y 1494 regiones.	111
<b>Figura 6.</b>	Propiedades de <i>small-world</i> para los 5 mejores <i>sparsities</i> en función del número de regiones corticales consideradas.	112
<b>Figura 7.</b>	Propiedades topológicas de la redes estructurales y funcionales en personas mayores sanas.	115
<b>Figura 8.</b>	Distribución topográfica de los hubs locales en las redes corticales binarias estructurales y funcionales.	116
<b>Figura 9.</b>	Distribución topográfica de los hubs globales en las redes corticales binarias estructurales y funcionales.	116
<b>Figura 10.</b>	Solapamiento de los hubs locales y globales en las redes corticales binarias estructurales y funcionales.	121
<b>Figura 11.</b>	Distribución regional de módulos corticales que se solapan con hubs locales, hubs globales, o ambos en la red estructural y funcional.	123
<b>Figura 12.</b>	Robustez de las redes corticales binarias estructurales y funcionales ante ataques dirigidos contra hubs locales y globales.	127
<b>Figura 13.</b>	Acoplamiento Estructural-Funcional (E-F) a partir de los atributos nodales y de las propiedades intrínsecas de la red estructural.	128
<b>Figura 14.</b>	Acoplamiento Estructural-Funcional (E-F) a partir de los atributos nodales y de las propiedades intrínsecas de la red funcional.	130
<b>Figura 15.</b>	Propiedades topológicas de las redes corticales estructurales y funcionales en sujetos mayores sanos, y en individuos con DCLa y pacientes con EA.	132
<b>Figura 16.</b>	Nivel de acoplamiento E-F a partir de la red estructural y funcional en sujetos mayores sanos, y en individuos con DCLa y EA.	134
<b>Figura 17.</b>	Distribución de la conectividad estructural y funcional en función de la distancia.	136
<b>Figura 18.</b>	Nivel de conectividad de cada lóbulo en la red estructural y funcional.	138
<b>Figura 19.</b>	Localización de los hubs globales (según en el grado del nodo) en la red estructural y funcional para el grupo control, y para los individuos con DCLa y EA	141





## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Características demográficas y clínicas de la muestra del estudio.	105
<b>Tabla 2.</b>	Propiedades <i>small-world</i> de la red estructural para cada uno de los esquemas de parcelación utilizados.	107
<b>Tabla 3.</b>	Robustez del procedimiento empleado para establecer la parcelación óptima.	114
<b>Tabla 4.</b>	Localización anatómica de los hubs locales para las conexiones directas e indirectas en la red estructural y funcional.	117
<b>Tabla 5.</b>	Localización anatómica de los hubs globales para las conexiones directas e indirectas en la red estructural y funcional.	119
<b>Tabla 6.</b>	Localización anatómica del solapamiento de los hubs en la red estructural y funcional.	122
<b>Tabla 7.</b>	Localización anatómica de los nodos modulares que se solapan con los hubs locales y/o globales en la red estructural.	124
<b>Tabla 8.</b>	Localización anatómica de los nodos modulares que se solapan con los hubs locales y/o globales en la red funcional.	125
<b>Tabla 9.</b>	Localización anatómica de los hubs globales estructurales.	143
<b>Tabla 10.</b>	Localización anatómica de los hubs globales funcionales.	145







## ***1. RESUMEN***

---



## 1. RESUMEN

### 1.1. Resumen

La corteza cerebral representa el más avanzado sistema de computación biológica que existe en la naturaleza. Su sofisticada organización anatómica y funcional facilita el procesamiento de la información en paralelo, de forma distribuida y jerarquizada; siendo precisamente su nivel de eficiencia uno de los aspectos que nos diferencia de otros mamíferos superiores. Estas propiedades emergentes pueden estudiarse *in vivo* mediante la aplicación de la Teoría de Grafos a los mapas cerebrales obtenidos con diferentes técnicas de neuroimagen. En este contexto, estudios previos han mostrado que las propiedades topológicas del cerebro humano varían en función del número de regiones incluidas en el grafo, añadiendo un grado de incertidumbre a los resultados obtenidos con esta aproximación analítica. Además, el envejecimiento se caracteriza por una serie de cambios anátomo-funcionales en la corteza cerebral que alteran su organización topológica, lo cual podría afectar a la relación entre los patrones de conectividad estructural y funcional, aspectos que podrían sufrir un deterioro adicional durante el proceso de neurodegeneración que acompaña a la enfermedad de Alzheimer (EA).

El presente trabajo de Tesis trata de arrojar luz sobre estas cuestiones. Para ello, se han adquirido imágenes cerebrales de resonancia magnética estructural (RM) y de tomografía por emisión de positrones (PET) con el radiotrazador 18F-fluorodeoxiglucosa (FDG) en 29 personas mayores cognitivamente sanas, 29 personas mayores con deterioro cognitivo leve tipo amnésico (DCLa) y 29 pacientes con EA leve. A partir de estas imágenes, se han construido redes estructurales y funcionales de la corteza cerebral para posteriormente determinar si los cambios observados en su organización topológica y en las propiedades de sus nodos permiten caracterizar la transición entre el envejecimiento normal y el patológico.

Nuestros resultados confirman, en primer lugar, que la organización topológica de la red cortical estructural cambia significativamente con la escala de parcelación, demostrándose que las parcelaciones óptimas son aquellas compuestas por regiones corticales de aproximadamente 250 mm<sup>2</sup> de superficie. En segundo lugar, los resultados indican que la conectividad local es un rasgo predominante en el envejecimiento normal, siendo las áreas sensoriomotoras y visuales las que presentan un mayor nivel de segregación. Por otra parte, las conexiones de larga distancia y la capacidad de integración cortical se restringen a regiones de asociación heteromodales, que mostraron una mayor vulnerabilidad ante ataques simulados de la red. Tal como cabría esperar, este patrón de conectividad estructural guarda una estrecha relación con el patrón de conectividad funcional de personas mayores sanas. Por el contrario, los individuos con DCLa y los pacientes con EA mostraron una organización topológica de la corteza cerebral menos eficiente, caracterizada por la presencia de elementos más aislados a nivel global, hemisférico y lobular, lo cual además de favorecer la segregación reduce la capacidad de integración del sistema cortical. Este deterioro de la conectividad estructural y funcional produce además una disminución del acoplamiento local y un aumento del acoplamiento global entre ambas redes.

En conjunto, nuestros resultados muestran cómo la topología de la red cortical y los atributos de sus nodos se alteran progresivamente desde el envejecimiento normal hasta llegar a la EA. En la era de la medicina personalizada y en una sociedad marcadamente envejecida, se espera que en un futuro no tan lejano estas aproximaciones contribuyan a mejorar el diagnóstico temprano de la EA así como de otras patologías neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.



## 1.2. Abstract

The cerebral cortex is the most advanced system of biological computation that exists in nature. Its sophisticated anatomical and functional design facilitates parallel, distributed, and hierarchical processing, and its efficiency level is what sets us apart from other mammals. Emergent properties of the cerebral cortex can be studied *in vivo* through the application of Graph Theory to cerebral maps derived from different neuroimaging techniques. In this context, evidence has recently shown that the topological organization of the brain depends on the parcellation resolution, adding uncertainty to results obtained with this analysis approach. In addition, the cerebral cortex of elderly subjects have shown anatomical-functional changes that could have an impact on its topological organization and on the relationship between patterns of structural and functional connectivity, properties that may also be impaired during prodromal and clinical stages of Alzheimer's Disease (AD).

The present work tries to shed light on these issues. To achieve this goal, we have acquired structural magnetic resonance images (MRI) and positron emission tomography (PET) with the radiotracer 18F-fludeoxyglucose (FDG) in 29 cognitively healthy older adults (HO), 29 elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and 29 patients diagnosed with mild AD. From these brain images, structural and functional networks of the cerebral cortex were built to determine whether their topological organization and nodal properties are useful to distinguish between healthy aging and incipient neurodegeneration.

Our results have first confirmed that topological organization of the structural cortical network varies significantly with the parcellation scale, concluding that the optimal parcellation is integrated by cortical regions of approximately 250 mm<sup>2</sup>. Next, healthy older adults showed a predominance of local cortical connectivity and network segregation mainly restricted to sensorimotor and visual areas, whereas long-range connectivity and integration properties were limited to heteromodal association areas, the latter regions being highly vulnerable to simulated network attacks. As expected, functional connectivity networks showed highly similar properties to structural networks in healthy older adults. Finally, topological properties of cerebral cortex of

individuals with aMCI and AD patients were less efficient compared to healthy older adults, revealing more isolated elements at a global, hemispheric and lobular level, which led to increased network segregation without reducing the integration capability. Furthermore, this impairment of the structural and functional connectivity pattern of the cerebral cortex led to a local decrease and a global increase of the coupling between both networks when compared to healthy older adults.

Overall, these results show how the topology and nodal attributes of cortical networks are affected from normal aging to mild AD. In the age of personalized medicine and in an increasingly elderly society, it is expected that sooner rather than later, these approaches will contribute to improve early diagnosis of AD and other neurodegenerative disorders associated with ageing.

## ***2. INTRODUCCIÓN***

---



## 2. INTRODUCCIÓN

La corteza cerebral de los mamíferos representa el sistema de computación biológica más avanzado que existe en la naturaleza. En esta estructura residen gran parte de las funciones sensoriales, motoras y cognitivas superiores que permiten al organismo adaptarse a las demandas del ambiente. En humanos, representa aproximadamente el 65% de la masa neuronal del cerebro e integra el 75% de las sinapsis (Rakic, 2000). Su elegante organización, diversidad celular, sorprendente capacidad de conectividad y extraordinaria variedad de códigos neurales, la convierten en inevitable objeto de estudio para profundizar en el conocimiento de funciones cognitivas extremadamente complejas como la inteligencia o la creatividad.

Los elevados requisitos computacionales exigidos por un entorno competitivo han obligado a la evolución biológica a optimizar el funcionamiento de la corteza cerebral mediante la implementación de un sistema de procesamiento en paralelo, distribuido y jerarquizado en el que las distintas áreas corticales procesan información de manera especializada (Felleman & Van Essen, 1991). La organización anatómica necesaria para configurar este sistema es el resultado de un largo proceso evolutivo que ha permitido adaptar la estructura y función cortical a los distintos requerimientos de cada especie (Krubitzer, 2007). En mamíferos, la aparición de nuevas funciones corticales parece estar más ligada al aumento de la especialización que al incremento del tamaño de la neocorteza (Kaas, 1995).

El estudio de la corteza mediante técnicas histológicas y de registro electrofisiológico, de neuronas individuales o de campo, ha permitido describir la organización celular y las propiedades de los circuitos locales. Sin embargo, la densa conectividad de la corteza cerebral le confiere una serie de características emergentes que no se explican a partir de la suma de sus elementos individuales, requiriendo para ello de un abordaje global que permita entender su organización y funcionamiento de manera integrada. Esta aproximación se enfrenta a

importantes retos metodológicos dada la complejidad de la propia corteza cerebral y la gran cantidad de factores que interactúan en este sistema.

La *Teoría de Grafos* permite abstraer la organización de un sistema complejo a sus conexiones más elementales, facilitando así la descripción de su organización topológica de forma integrada (Bollabas 1985; West 2001). El estudio topológico de sistemas complejos ha sido trasladado con éxito al campo de las ciencias sociales (Travers & Milgram, 1969; Christakis & Fowler, 2008), computacionales (Barabasi & Albert, 1999; Boccaletti *et al.*, 2006) y biológicas (Barabási & Oltvai, 2004; Assenov *et al.*, 2008). Su primera aplicación en neurociencias permitió describir la topología del sistema nervioso del gusano *Caenorhabditis elegans* (Watts & Strogatz, 1998), caracterizada por densas conexiones locales y un número reducido de conexiones distantes. Esta organización topológica, conocida como "*small world*" (SW), sustenta el funcionamiento de diversos sistemas biológicos complejos dada su capacidad intrínseca para minimizar el número de conexiones sin lastrar la eficiencia de procesamiento del propio sistema (Watts & Strogatz, 1998).

En la última década, el avance de las técnicas de neuroimagen junto con la evolución de la Teoría de Grafos han posibilitado el estudio *in vivo* de la organización cerebral a partir de sus propiedades topológicas (Sporns *et al.*, 2004; Bullmore & Sporns, 2009). Esta aproximación holística ha permitido apreciar propiedades emergentes, tanto estructurales como funcionales, que resultan de considerar al cerebro como un todo integrado. Estos trabajos coinciden en resaltar que la organización topológica del cerebro humano se caracteriza por un delicado equilibrio entre su capacidad de segregación e integración (Achard *et al.*, 2006; Achard & Bullmore, 2007; He *et al.*, 2007; Sporns *et al.*, 2007; Hagmann *et al.*, 2008), coincidiendo con la arquitectura SW.

La topología SW del cerebro humano se ve afectada tanto por los procesos asociados al envejecimiento fisiológico (Meunier *et al.*, 2009a; Wu *et al.*, 2012; Montembeault *et al.*, 2012) como por las lesiones que se derivan de las enfermedades neurodegenerativas, como ocurre

en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Greicius *et al.*, 2004; Stam *et al.*, 2007a; He *et al.*, 2008; Stam *et al.*, 2009; Buckner *et al.*, 2009; de Haan *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2013).

Estudios realizados con resonancia magnética estructural (RM) han mostrado que la conectividad cerebral asociada al envejecimiento normal se caracteriza por una disminución de conexiones entre regiones distantes junto con un incremento de conexiones locales, lo que conduce a un aumento de la segregación cerebral a costa de una pérdida de integración (Montembeault *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012). Estos trabajos también revelan que durante el envejecimiento se producen alteraciones estructurales en la conectividad de regiones cerebrales involucradas en funciones cognitivas complejas, como el procesamiento semántico y las funciones ejecutivas (Montembeault *et al.*, 2012). Otros estudios realizados en personas mayores con RM funcional (RMf), han observado una disminución significativa de la conectividad funcional entre regiones anteriores y posteriores del cerebro junto con un incremento de las conexiones en regiones posteriores (Meunier *et al.*, 2009a). Más concretamente, se ha mostrado que el circuito fronto-cingulado-parietal sufre un proceso de segregación durante el envejecimiento que separa los componentes frontal-estriotalámico del medial-posterior, y que queda reflejado en una topología cerebral predominantemente local con una pérdida de eficacia concomitante en términos de procesamiento (Meunier *et al.*, 2009a).

Las lesiones neuropatológicas que caracterizan a la EA afectan a la conectividad anátomo-funcional de la neocorteza de una manera diferente a como lo hace el envejecimiento normal (Greicius *et al.*, 2004; Stam *et al.*, 2007a; He *et al.*, 2008; Buckner *et al.*, 2009; de Haan *et al.*, 2009; Stam *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2013). En pacientes con EA, la pérdida de integridad sináptica en regiones heteromodales (Desikan *et al.*, 2010) altera las conexiones entre regiones distantes de manera significativa (Yao *et al.*, 2010). Consecuentemente, la topología cortical estructural de estos pacientes sufre un proceso de segregación y pérdida de integración aún más acusado que el observado durante el propio envejecimiento (He *et al.*, 2008; Yao *et al.*, 2010). Los estudios realizados con RMf en pacientes con EA muestran un patrón aberrante de conectividad funcional cortical tanto en el estado de reposo (Supekar *et al.*, 2008; Sanz-Arigita

*et al.*, 2010; Brier *et al.*, 2014; Toussaint *et al.*, 2014; Weiler *et al.*, 2014) como durante la realización de tareas cognitivas (Grady *et al.*, 2001). En general, la disminución de la conectividad e integridad de la red cortical se acelera con la EA, afectando especialmente a la red por defecto (*default mode network*, DMN en terminología anglosajona) que opera durante el estado de reposo cerebral (Xie & He, 2012; Tijms *et al.*, 2013; Dennis & Thompson, 2014). Resultados similares se han obtenido con técnicas como la electroencefalografía y la magnetoencefalografía (EEG/MEG; Stam *et al.*, 2007a, 2009; He *et al.*, 2008; De Haan *et al.*, 2009; Lo *et al.*, 2010; Stam, 2010). Sin embargo, aunque la mayoría de estos estudios han mostrado una disminución de la capacidad de integración cortical (Sanz-Arigita *et al.*, 2010; Brier *et al.*, 2014; Toussaint *et al.*, 2014), existen evidencias contrapuestas (de Haan *et al.*, 2009), lo que podría deberse a diferentes mecanismos de compensación que pudieran modificar los patrones de conectividad funcional de la corteza cerebral en los pacientes con EA (Grady *et al.*, 2003; Bondi *et al.*, 2005; Gigi *et al.*, 2010).

En la actualidad, no existe un consenso sobre el tamaño de las regiones a emplear en los análisis topológicos de la corteza cerebral (Sanabria-Díaz *et al.*, 2010) o si, por el contrario, se debería utilizar una parcelación de la corteza basada en atlas anatómicos bien establecidos (He *et al.*, 2007; Gong *et al.*, 2009b). El tamaño de las regiones corticales parece afectar de forma significativa a las propiedades de la conectividad cerebral (Fornito *et al.*, 2010), dado que diferentes tamaños de parcelas conducen a distintas escalas de conectividad cerebral (Zalesky *et al.*, 2010). Además, cada técnica de exploración cerebral [imagen por tensor de difusión (DTI, en terminología anglosajona), RM, RMf, EEG, MEG y tomografía por emisión de positrones (PET, en terminología anglosajona)] facilita el acceso a diferentes escenarios de conectividad cortical (anatómica, morfométrica y funcional). Al comparar mapas de conectividad derivados de técnicas de neuroimagen estructural, como la DTI y la RM, se ha observado que solo el 40% de las conexiones basadas en el espesor de la corteza coinciden con las extraídas a partir de mapas tractográficos (Gong *et al.*, 2012). A diferencia de los análisis de RM, la DTI permite analizar la conectividad estructural en cada sujeto de manera individual. Sin embargo, esta técnica muestra importantes dificultades para modelar los axones córtico-corticales (Jones



*et al.*, 2013), que son especialmente abundantes en la corteza cerebral (Schüz & Braitenberg, 2002). Conviene resaltar que la utilización del volumen, superficie y/o espesor cortical en análisis topológicos de la corteza cerebral no representa un sesgo entre axones de corta y de larga distancia ya que estos descriptores cuantifican directamente el espacio ocupado por las sinapsis y por los somas celulares.

Por otra parte, la función cerebral y su sustrato anatómico se relacionan entre sí mediante una compleja interacción que evoluciona durante el ciclo vital (Supekar *et al.*, 2010). Aunque la relación entre estructura y función cerebral comenzó a explorarse hace ya varias décadas (Gilbert & Wiesel, 1989; Malach *et al.*, 1993), son escasos los trabajos que han evaluado el acoplamiento de los patrones de conectividad estructural-funcional cortical mediante la Teoría de Grafos (Honey *et al.*, 2009; van den Heuvel *et al.*, 2009b), no empleando ninguno de ellos el espesor cortical como descriptor morfométrico para calcular la conectividad estructural. El nivel de acoplamiento entre patrones de conectividad estructural y funcional (en adelante, acoplamiento E-F) ha mostrado alteraciones en pacientes con esquizofrenia (Skudlarski *et al.*, 2010), epilepsia (Zhang *et al.*, 2011) y esclerosis lateral amiotrófica (Schmidt *et al.*, 2014). Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan descrito cómo el acoplamiento E-F se ve modificado por el envejecimiento normal y/o por los diferentes estadios de la EA.

En los siguientes apartados, describiremos las principales características de la corteza cerebral, empezando por una breve revisión sobre la evolución de la neocorteza en mamíferos. Seguidamente, repasaremos los diferentes tipos de células y circuitos corticales, tanto locales como de larga distancia. Este marco de referencia nos permitirá examinar las diferentes técnicas de análisis de la conectividad cortical, empezando por aquellas que centradas en el estudio de la sinapsis hasta llegar a otras que han abordado las propiedades topológicas de la corteza cerebral como un todo integrado. Finalmente, revisaremos aquellos estudios que muestran cómo el envejecimiento, tanto fisiológico como patológico, afecta a la organización topológica de la corteza cerebral.

## 2.1. Evolución filogenética de la corteza cerebral

La organización celular de la corteza cerebral resulta de un proceso evolutivo que se extiende a los últimos 200 millones de años. Durante este periodo, esta estructura cerebral ha sufrido grandes transformaciones en su organización anatómica, desde la pequeña capa de neuronas piramidales que caracterizaba a algunos vertebrados primitivos hasta convertirse en la compleja estructura de capas que poseen actualmente todos los mamíferos. Avanzar en el conocimiento de cómo la corteza ha ido modificando su organización celular y sináptica en las diferentes especies es fundamental para entender los mecanismos de adaptación de cada especie a su entorno. En este sentido, la corteza ha mostrado poseer una enorme versatilidad que le ha permitido desarrollar desde refinadas capacidades sensoriales en algunos mamíferos inferiores hasta las más sofisticadas interacciones sociales propias de los humanos.

Entender cómo la corteza cerebral ha alcanzado el nivel de organización funcional que actualmente poseemos los humanos ha sido uno de los grandes retos de la neurociencia del siglo XX. Hasta los años 60, la visión predominante sostenía que los mamíferos eran la única clase que tenían corteza propiamente dicha (Diamond & Hall, 1969). Sin embargo, estudios realizados en las últimas décadas han mostrado que aves y reptiles también poseen mecanismos neurales homólogos a los observados en la corteza de mamíferos (Karten, 2013). De este modo, aunque la región lateral de la corteza olfativa (ahora denominada corteza piriforme) y la corteza medial (ahora llamada hipocampo) de mamíferos haya incrementado tanto en superficie como en número de neuronas, existe una correspondencia evidente con las regiones lateral y medial de la corteza de los reptiles. Estudios de expresión génica realizados durante el desarrollo de vertebrados han confirmado que la zona dorsomedial del cerebro de las aves, la corteza dorsal en los reptiles y la neocorteza de los mamíferos tienen su origen en células progenitoras similares localizadas en regiones específicas del telencéfalo (Puelles, 2011). Además, otros trabajos avalan la hipótesis de que las neuronas y circuitos corticales de reptiles y aves evolucionaron antes de que se produjera la disposición en láminas que actualmente presentan los mamíferos (Dugas-Ford *et al.*, 2012).

Durante la evolución el espesor cortical de los mamíferos se ha mostrado relativamente invariable en comparación con las grandes variaciones sufridas por la topografía de las distintas áreas corticales (Rockel *et al.*, 1974). Una de las características que mejor definen a la corteza de los mamíferos es que las proyecciones sensoriales originadas en el tálamo no inervan directamente a las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la corteza, sino que proyectan a las neuronas de la capa IV. Desde la capa IV parten conexiones colaterales que distribuyen la información hacia capas más superficiales de la corteza, como la capa III. A su vez, de la capa III se originan la mayoría de las conexiones cortico-corticales procedentes de las neuronas piramidales. Por su parte, la capa V proyecta sobre distintas estructuras subcorticales y medulares. Finalmente, la complejidad del procesamiento de la información aumenta aún más gracias a que las conexiones cortico-talámicas de la capa VI retroalimentan todo el circuito al incidir sobre los núcleos de entrada del tálamo (Kaas, 2013).

Esta compleja diferenciación laminar de la corteza de mamíferos es el resultado de profundos cambios en la generación y migración de las neuronas durante la filogénesis (Puelles, 2011). De hecho, el volumen del cerebro y la variabilidad de la corteza correlacionan respectivamente con el tamaño y la diversidad de las poblaciones de células progenitoras intermediarias (Molnár, 2011). La zona dorsolateral del pallium de las aves y la corteza cerebral de los mamíferos muestran células y circuitos locales similares; sin embargo, ambas estructuras difieren morfológicamente debido a los diversos patrones de migración celular que han participado en su formación. Esto contrasta con lo ocurrido en otras regiones cerebrales como los ganglios basales, que se han mantenido relativamente intactos durante los últimos 535 millones de años, mostrando rasgos muy similares entre todas las clases de vertebrados (Karten, 2013).

Las diferencias corticales entre mamíferos se limitan a: (i) las pequeñas variaciones en el espesor de la corteza, (ii) la región cortical especializada en cada modalidad sensorial, (iii) el tamaño relativo de los campos sensoriales, (iv) la organización funcional dentro de cada campo, (v) la inclusión de nuevos módulos corticales, (vi) el número de campos, y/o (vii) las

conexiones entre campos sensoriales (Krubitzer *et al.*, 2007). A pesar de estas variaciones adaptativas, las áreas somatosensorial primaria (S1), visual primaria (V1) y auditiva primaria (A1) están presentes en todos los mamíferos (Krubitzer & Kahn, 2003), incluso en aquellos que aparentemente no hacen uso de algunas de estas modalidades sensoriales (Heil *et al.*, 1991). Que todos los mamíferos mantengan estos campos receptivos, pese a la gran variedad de especializaciones morfológicas y comportamentales, sugiere que esta diferenciación podría haber tenido su origen en un antecesor común y que no puede ser evitada en la mayoría de las circunstancias. Este hecho refleja la limitación evolutiva a la que se encuentra sometida la corteza cerebral dado que la diferenciación de las áreas primitivas está determinada genéticamente (Krubitzer & Kaas, 2005).

Tradicionalmente se ha sugerido que las habilidades cognitivas propias de los humanos son acordes al ratio entre su masa encefálica y la de su cuerpo. Sin embargo, los factores que mejor correlacionan con la inteligencia en las distintas especies de mamíferos son el número de neuronas corticales y la velocidad de conducción nerviosa (para una revisión, Roth & Dicke, 2005; DeFelipe, 2011). Aunque los humanos no tienen el cerebro de mayor volumen entre los mamíferos, sí poseen el mayor número de neuronas (Herculano-Houzel *et al.*, 2007). Si bien la organización de la corteza cerebral en humanos se parece a la del resto de primates, diversos estudios han identificado diferencias en el tamaño y número de neuronas fusiformes de la corteza cingulada anterior (Nimchinsky *et al.*, 1999), en la organización de las minicolumnas del *planum temporale* (Buxhoeveden *et al.*, 2001) y en la organización modular de la corteza visual primaria (Preuss & Coleman, 2002). Además, trabajos de expresión génica han revelado que, en comparación con el resto de primates, los humanos expresan de forma más prominente determinados genes relacionados con el desarrollo cortical (Cáceres *et al.*, 2003). En consecuencia, poseen un volumen cerebral y un número de neuronas significativamente mayor que el resto de primates, con una diferencia en el cociente de encefalización de entre 5 y 7 (Marino *et al.*, 1998). Concretamente, las áreas heteromodales de asociación como la corteza prefrontal y las regiones perisilvianas son las más desarrolladas en humanos, mostrando un incremento tanto de volumen como de superficie (Rilling & Insel, 1999; Passingham, 2002).

Estas regiones representan el sustrato anatómico de funciones cognitivas exclusivamente humanas, como el lenguaje y las funciones ejecutivas. Las alteraciones anátomo-funcionales de estas regiones corticales se han relacionado con el origen de patologías neuropsiquiátricas propias de los humanos como la dislexia, el autismo y la esquizofrenia (Selemon *et al.*, 1995; Horwitz *et al.*, 1998; Courchesne *et al.*, 2011).

En resumen, el cerebro humano, y por ende la corteza cerebral, posee dos características fundamentales que lo diferencian del resto de mamíferos. El primer aspecto diferencial es que, al contrario de lo que ocurre en mamíferos inferiores, el cerebro humano está diseñado de acuerdo a unos determinados principios de ahorro energético y material, característica que comparte con el resto de los primates no humanos. La segunda peculiaridad es que de entre los primates, los humanos son los que poseen el cerebro con mayor número de neuronas. La combinación de ambas características sugiere que las habilidades cognitivas propias de los humanos son el resultado de un proceso de escalado en el que no sólo tiene importancia el número de neuronas, sino también el grado de eficiencia e integración que sus conexiones sinápticas puedan alcanzar (Herculano-Houzel, 2009).

## **2.2. Organización microscópica de la corteza cerebral**

### **2.2.1. Tipos de células nerviosas**

La corteza cerebral está compuesta por una gran variedad de células nerviosas que pueden clasificarse, de forma muy general, en *neuronas de proyección*, cuyos axones abandonan la corteza cerebral para adentrarse en la sustancia blanca, e *interneuronas*, con axones confinados a la sustancia gris (Turrigiano *et al.*, 1999). Las principales neuronas de proyección son las neuronas piramidales, que representan el 80% de todas las neuronas de la corteza cerebral (DeFelipe & Fariñas, 1992). Estas neuronas poseen un soma triangular y dos árboles dendríticos diferenciados: uno compuesto por las dendritas basales ubicadas en la misma capa que el soma, y el otro formado por una dendrita apical que asciende hacia capas más

superficiales (principalmente hacia la capa I). Esta segregación entre dendritas apicales y basales tiene implicaciones funcionales relevantes, ya que cada región dendrítica influye de manera diferente en el proceso de integración sináptica que se lleva a cabo en el cono axónico (Larkum *et al.*, 2001). Los axones de las neuronas piramidales siguen una trayectoria descendente en la que primero emiten colaterales y después envían proyecciones hacia regiones subcorticales, áreas corticales del mismo hemisferio, o hacia el hemisferio contralateral. Estas conexiones de largo alcance suelen ser bidireccionales y, por lo tanto, dan lugar a circuitos que se retroalimentan de forma recíproca (Lamme *et al.*, 1998).

Por otra parte, las interneuronas forman circuitos locales dentro de la propia corteza, no llegando sus axones a alcanzar la sustancia blanca cerebral. Las interneuronas excitadoras más comunes (80%) son las *neuronas estrelladas* y tienen al glutamato como neurotransmisor principal (Markram *et al.*, 2004). Estas interneuronas reciben proyecciones talámicas y poseen una dendrita apical parcial que alcanza la capa III de la corteza (Lund, 1984). También existen interneuronas excitadoras peptídicas, como por ejemplo algunos subgrupos de neuronas bipolares que forman una delgada lámina que recorre todas las capas de la corteza (Markram *et al.*, 2004). Las interneuronas inhibitoras, pese a tener menor presencia en la corteza (20%), muestran una morfología más diversa que las excitadoras. Las interneuronas inhibitoras más comunes son las *neuronas en cesto* (50%). Dado que estas neuronas proyectan principalmente sobre los somas y las dendritas proximales de las neuronas piramidales, poseen una posición privilegiada que les permite ajustar la ganancia de la respuesta sináptica integrada (Wang *et al.*, 2002).

Además de los distintos subtipos de neuronas en cesto, existen multitud de interneuronas inhibitorias con características morfológicas y funcionales claramente diferenciables: (i) *células en candelabro*, que proyectan directamente sobre los axones del resto de neuronas y, por lo tanto, tienen capacidad para modular el potencial de acción resultante (Zhu *et al.*, 2004); (ii) *células de Martinotti*, que envían proyecciones hacia las dendritas de las neuronas piramidales localizadas en la capa I (Wang *et al.*, 2004); (iii) *neuronas bipolares*, son pequeñas células con

dendritas y un axón que cruzan verticalmente todas las capas corticales (Peters & Harriman, 1988); (iv) *células de doble bouquet*, cuya característica principal es que su axón forma pequeños haces que proyectan sobre otras interneuronas GABAérgicas, promoviendo así la desinhibición cortical (Larkum, 2013); (v) *células neurogliaformes*, que muestran axones densamente arborizados con numerosos contactos sinápticos típicamente inhibidores (Chittajallu *et al.*, 2013) y (vi) las *células de Cajal-Retzius*, que son claves para la migración neuronal durante el desarrollo (Bielle *et al.*, 2005) y cuyos axones siguen una trayectoria horizontal en la capa I. La gran variabilidad morfológica y funcional de estas interneuronas pone de manifiesto la importancia que la inhibición activa tiene en el procesamiento global de la información en la corteza cerebral.

El estudio del sistema nervioso aparece frecuentemente restringido al análisis de las propiedades de las células excitables, a pesar de que las células de la glía son bastante más numerosas (Kandel *et al.*, 2000). Esto se debe a que tradicionalmente se ha considerado que la función de las células gliales está limitada al mantenimiento del tejido neuronal, dada su incapacidad para generar potenciales de acción. Sin embargo, estudios recientes han mostrado que una sola célula glial (concretamente un astrocito) puede realizar decenas de miles de contactos con neuronas cercanas (Volterra & Meldolesi, 2005; Halassa *et al.*, 2007). Esta relación entre neuronas y astrocitos ha permitido desarrollar el concepto de sinapsis tripartita. En una sinapsis tripartita el astrocito detecta el incremento de  $\text{Ca}^{2+}$  que se produce durante la transmisión sináptica y responde con la liberación de diferentes gliotransmisores (Bezzi & Volterra, 2001). Además, estos astrocitos también expresan una gran variedad de receptores de neurotransmisores acoplados a la proteína G, que al activarse aumentan su concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular (Honsek *et al.*, 2010). Por lo tanto, el aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular parece señalar la comunicación entre neurona y astrocito, ya que distintos patrones de incrementos de  $\text{Ca}^{2+}$  dan lugar a diferentes respuestas por parte del astrocito (Santello *et al.*, 2012). En resumen, la función de las células de la glía no se limita al soporte y a la homeostasis neuronal si no que, además, juega un papel activo en la transmisión del impulso nervioso. Estas células podrían participar en la modulación de la velocidad de conducción, la sensibilidad post-

sináptica y la comunicación sináptica vía gliotransmisores. Todos estos factores afectan a la eficiencia de la comunicación interneuronal y por tanto a la capacidad de cómputo de la corteza cerebral.

### 2.2.2. Organización en capas de la corteza cerebral

La neocorteza está formada por una serie de capas compuestas por distintos tipos de neuronas que muestran una gran variabilidad en tamaño, forma, densidad, entradas y salidas de proyecciones nerviosas. Estas capas se enumeran consecutivamente desde la más externa (en contacto con la piamadre) hasta la más interna (en contacto con la sustancia blanca):

- I. **Capa I (capa molecular).** Presenta escasos cuerpos neuronales, entre los que cabe destacar los de las células de Cajal-Retzius (Vogt, 1991), así como dendritas y axones de neuronas del resto de capas. Esta composición celular junto con la presencia de axones tálamo-corticales sugiere que la principal función de esta capa es integrar información de orden superior procedente del tálamo y de otras regiones corticales (Llinas *et al.*, 2002).
- II. **Capa II (capa granular).** Formada por pequeñas neuronas piramidales y células estrelladas. Sus conexiones descienden hacia las capas V y VI de regiones corticales cercanas. Al mostrar fundamentalmente conexiones de corto alcance, es muy probable que su papel se limite al procesamiento de la información en circuitos locales (Tau & Peterson, 2010).
- III. **Capa III (capa piramidal externa).** Contiene grandes neuronas piramidales que proyectan hacia regiones cerebrales distantes, como el cuerpo calloso (Mrzljak *et al.*, 1988). Reciben sus principales aferencias de las interneuronas inhibitoras de esta misma capa, así como de capas más profundas de la corteza cerebral. Estas neuronas piramidales, además, mantienen proyecciones laterales con minicolumnas adyacentes, por lo que son las principales responsables de la conectividad cortico-cortical (Yabuta & Callaway, 1998).
- IV. **Capa IV (capa granular interna).** Compuesta por neuronas piramidales y estrelladas excitadoras que reciben la mayor parte de aferencias de regiones subcorticales. La



información sensorial proveniente del tálamo tiene como vía de entrada principal las neuronas piramidales de esta capa, que a su vez proyectan sobre las capas II y III (Feldmeyer *et al.*, 2002). Al ser el principal punto de entrada hacia la corteza, se piensa que esta capa juega un papel importante en el procesamiento primario de la información.

- V. **Capa V (capa piramidal interna).** Contiene las neuronas piramidales de mayor tamaño, con dendritas apicales que alcanzan las capas más superficiales de la corteza. Los axones de estas neuronas descienden hasta los ganglios basales, la formación troncoencefálica y la médula espinal (Tau & Peterson, 2010). Esta capa se encuentra especialmente desarrollada en la corteza motora dando lugar a la vía cortico-espinal que transmite la información relativa al movimiento voluntario.
- VI. **Capa VI (capa multiforme).** Es la capa cortical que presenta la mayor diversidad celular. Al limitar con la sustancia blanca, ocupa una posición estratégica que le permite enviar y recibir proyecciones de otras regiones cerebrales (Prieto & Winer, 1999).

### **2.2.3. Organización columnar de la corteza cerebral**

La búsqueda de la “unidad elemental” de procesamiento de la corteza cerebral comenzó en los años 20 con los trabajos del neurocientífico español Rafael Lorente de Nó. Este investigador describió que las conexiones entre capas corticales tenían lugar principalmente en el eje vertical (Lorente de Nó, 1933). No obstante, fue Vernon Mountcastle quien introdujo el concepto de *columna cortical*, basándose en registros electrofisiológicos realizados en la corteza cerebral de gatos y monos anestesiados. Mountcastle (1957) observó que ante la presencia de un estímulo somático, se registraba actividad en todas las células de la corteza somatosensorial, independientemente de la profundidad a la que se colocaba el microelectrodo. La existencia de la columna cortical fue ratificada con el descubrimiento de las columnas de orientación en la corteza visual (Hubel & Wiesel, 1962). Este conjunto de resultados condujo finalmente al concepto de *minicolumna* (Mountcastle, 1997), compuesta por aproximadamente 100 neuronas que forman un cilindro vertical de unos 50  $\mu\text{m}$  (Rockel *et al.*,

1980). La minicolumna combina elementos horizontales y verticales de la corteza formando un circuito local compacto y funcionalmente coherente.

Las minicolumnas están a su vez organizadas en módulos funcionales de orden superior conocidos como *columnas corticales* (o macrocolumnas). Cada columna cortical tiene un tamaño de entre 200 y 500  $\mu\text{m}$  y está compuesta por entre 60 y 80 minicolumnas intercomunicadas por conexiones horizontales de corto alcance (Mountcastle, 1997). La principal característica que define a una columna cortical es que todas sus neuronas comparten un mismo campo receptivo. Por lo tanto, las columnas concentran múltiples proyecciones talámicas que se encuentran solapadas entre sí. Las minicolumnas que integran una columna cortical se encargarían de extraer información específica de estos axones talámicos pertenecientes al mismo campo receptivo (Jones & Rakic, 2010). Por ejemplo, Meyer *et al.* (2010) han identificado entre 17.000 y 19.000 neuronas en cada columna de la corteza somatosensorial de la rata (corteza barril), basándose en la densidad de axones tálamo-corticales existentes.

Pese a lo anterior, la definición de columna cortical no está exenta de ambigüedad. Rockland (2010) enumera cinco razones por las que el concepto de columna cortical debe ser tomado con cautela: (i) las columnas corticales no son estructuras anatómicamente compactas, ya que numerosas dendritas de las neuronas piramidales se extienden fuera de la propia columna; (ii) algunas columnas pueden estar compuestas por varios sistemas interrelacionados con diferentes aferencias; (iii) las columnas forman parte de circuitos distribuidos más amplios; (iv) este tipo de organización no se extiende a toda la corteza, como puede observarse en la corteza piriforme y en la corteza entorrinal y (v) la organización modular que caracteriza a las columnas también se extiende a estructuras subcorticales. Para superar estas limitaciones, se propone que el concepto de columna evolucione desde su visión estática original hacia nuevos modelos que resalten su naturaleza dinámica (Rockland, 2010).

El estudio de las columnas corticales constituye un nivel de análisis intermedio por el cual se accede a una visión más holística de los circuitos corticales. Esta aproximación permite evaluar

la compleja interacción existente entre neuronas excitadoras e inhibitoras localizadas en un mismo circuito local. Uno de los proyectos más ambiciosos de la neurociencia actual, el “*Blue Brain Project*”, ha logrado simular el patrón de activación de una columna cortical del cerebro de rata y tiene como objetivo final recrear los aproximadamente dos millones de columnas que componen la corteza cerebral en humanos (Markram, 2006). Desafortunadamente, las columnas corticales no pueden estudiarse mediante técnicas de registro no invasivas. Además, al estar limitado el volumen de registro a áreas de escaso tamaño, no es posible estudiar las interacciones entre columnas a través de la sustancia blanca, impidiendo así el análisis de los mecanismos de integración de información multimodal.

### **2.3. Organización regional de la corteza cerebral**

La neocorteza es una estructura con una geometría compleja y un elevado nivel de plegamiento, en la que se distinguen numerosas cisuras y circunvoluciones que son utilizadas como puntos de referencia para su mapeo anatómico. La cisura de Silvio o surco lateral es, sin duda, la abertura más prominente que separa el lóbulo temporal de los lóbulos frontal, central y parietal. El segundo elemento más destacado es la cisura de Rolando o surco central, que establece los límites entre los giros precentral y postecentral, y además divide al cerebro en anterior y posterior. En la zona anterior de la corteza se localiza el lóbulo frontal, que en su cara lateral posee 3 giros horizontales característicos. La parte posterior del lóbulo frontal corresponde con el área motora primaria (M1), que contiene una representación somatotópica del control motor sobre las distintas partes del cuerpo. La corteza motora primaria limita en su parte anterior con la corteza premotora a la que se le asocian las funciones de planificación, preparación y guía del movimiento. En la zona posterior del giro frontal inferior se localiza el área de Broca encargada de controlar la articulación motora del lenguaje, y participar en las construcciones gramaticales que forman parte de las primeras etapas del control ejecutivo (Burns & Fahy, 2010). El área de Broca mantiene conexiones con el polo temporal mediante el fascículo uncinado, transmitiendo información principalmente del sistema límbico.

La zona más anterior del lóbulo frontal constituye la corteza prefrontal, extremadamente desarrollada en humanos. Las funciones ejecutivas controladas por esta región representan el elemento más elevado en la jerarquía de procesamiento, ya que son las responsables del control y la gestión de los procesos cognitivos superiores. Un requisito esencial para el control cognitivo es poseer una memoria de trabajo operativa que permita mantener la representación de la información relevante para emplearla en la toma de decisiones. Para lograr esta integración, los haces de fibras de asociación conectan el lóbulo frontal con áreas corticales posteriores. La principal ruta antero-posterior es el fascículo longitudinal superior, formado por tractos de fibras nerviosas que conectan el lóbulo frontal con el resto de lóbulos corticales. Por otra parte, la integración del lóbulo frontal con el hemisferio contralateral se realiza principalmente a través de las secciones más anteriores del cuerpo calloso como el rostrum y el genu. Entre las funciones principales de este lóbulo destacan la integración de la memoria de trabajo (Karlsgodt *et al.*, 2008) y la atención espacial (Shinoura, 2009).

El lóbulo parietal está delimitado por el surco central que lo separa del lóbulo frontal, la cisura de Silvio que limita con el lóbulo temporal y, finalmente, el surco parieto-occipital. El giro postcentral ocupa la zona anterior del lóbulo parietal que integra a la corteza somatosensorial primaria (S1), responsable del procesamiento del tacto, la temperatura, la propiocepción y la nocicepción. Los mecanorreceptores, termorreceptores y quimiorreceptores realizan la transducción desde el estímulo sensorial hasta el impulso nervioso asociado, que posteriormente viaja hasta el tálamo por las vías dorsal-lemniscal medial y espino-talámica.

El lóbulo parietal posterior queda a su vez dividido por el surco intraparietal en una región superior y otra inferior. El lóbulo parietal superior recibe gran cantidad de información visual y sensoriomotora que le permite crear una representación interna del estado del cuerpo, aspecto de crucial importancia para la coordinación del movimiento. Por otra parte, el lóbulo parietal inferior es un área polimodal con aferencias de áreas asociativas somestésicas, visuales y auditivas. Esta región es una de las más recientes desde el punto de vista ontogenético, por lo que muchas de las funciones que realiza tienen un desarrollo más tardío en la infancia -como la

capacidad de cálculo o la de realizar operaciones espaciales reversibles (Dastjerdi *et al.*, 2013). En su región posterior contiene al giro angular que, al ser una estación de relevo entre el área de Wernicke y la de Broca, participa en numerosos procesos relacionados con el lenguaje. Además de la conectividad intrahemisférica, el lóbulo parietal conecta con el hemisferio contralateral a través de del splenium del cuerpo calloso, facilitando la integración interhemisférica y la sincronización de la actividad oscilatoria cortical (Knyazeva, 2013).

El lóbulo temporal, ubicado por debajo de la cisura de Silvio, está formado por 3 giros horizontales que lo dividen en superior, medial e inferior. El giro temporal superior integra a la corteza auditiva primaria, estructura organizada tonotópicamente en poblaciones neuronales adyacentes que procesan diferentes frecuencias (Lauter *et al.*, 1985). En la unión temporo-parietal se encuentra el área de Wernicke que recibe aferencias no sólo de la corteza auditiva primaria, sino también de áreas asociativas somestésicas y visuales. Esta región es clave para la comprensión del lenguaje hablado, así como de símbolos asociados. El área de Wernicke está conectada al giro frontal inferior (áreas motoras y premotoras) a través del fascículo arqueado. A este haz de fibras se le ha asociado tradicionalmente el papel de conducir la información desde la zona de comprensión del lenguaje (área de Wernicke) hasta el área de articulación (área de Broca). La región temporal medial también participa en la organización del lenguaje auditivo. Además, en el lóbulo temporal medial se incluye a la corteza parahipocampal, perirrinal y entorrinal, estructuras esenciales para el procesamiento de la memoria declarativa (Squire *et al.*, 2004). Estas regiones se conectan a través del fascículo cingulado con áreas mediales de la corteza prefrontal como el cingulado anterior, relacionada con el control top-down de la atención, y con regiones mediales de la corteza parietal posterior como la corteza retrosplenial y el precuneo, que también participan de manera importante en el procesamiento de la memoria episódica. En consecuencia, este fascículo es de especial relevancia para el desarrollo de la función ejecutiva ya que controla los mecanismos de anticipación, las consecuencias y los errores (Miller *et al.*, 2001). Evidencias recientes sugieren que el fascículo cingulado solo conecta aquellas regiones del lóbulo temporal anterior relacionadas con la función ejecutiva (Metzler-Baddeley *et al.*, 2012). En este sentido, el trabajo

de Metzler-Baddeley y colaboradores (2012) reveló una correlación entre el deterioro de la microestructura de la materia blanca del segmento anterior del fascículo cingulado y el rendimiento en tareas de control basadas en reglas simbólicas y verbales. Además, las personas mayores con DCLa mostraron una pérdida de integridad de la sustancia blanca en la parte anterior del cíngulo que también correlacionó con los errores cometidos en tareas espaciales. Por otra parte, en la región anterior del lóbulo temporal se encuentra el polo temporal que se conecta a través del fascículo uncinado con la corteza orbitofrontal. Aunque la función asociada a este circuito es aun motivo de debate, se ha sugerido que podría ser determinante para la memoria episódica, el lenguaje y el procesamiento emocional (Von Der Heide *et al.*, 2013). Otro fascículo de especial relevancia es el fronto-occipital inferior que discurre a través del lóbulo temporal conectando regiones occipitales, parietales y temporales con la corteza orbitofrontal (Craig *et al.*, 2009). Este fascículo tiene un componente dorsal y otro ventral (Martino *et al.*, 2010), estando este último implicado en el procesamiento semántico. El giro temporal inferior recibe aferencias visuales desde el lóbulo occipital y forma parte de la vía ventral del procesamiento visual que participa en la discriminación de estímulos visuales complejos, como el reconocimiento de caras. Aunque la principal vía de comunicación interhemisférica del lóbulo temporal discurre a través de la parte anterior del splenium del cuerpo calloso (Knyazeva, 2013), el lóbulo temporal también conecta con el hemisferio contralateral a través de la comisura anterior.

En la región más caudal del lóbulo occipital se encuentra la corteza estriada o visual primaria (V1). A V1 llega la radiación óptica con información proveniente del núcleo geniculado lateral del tálamo, que actúa como estación de relevo entre el nervio óptico y la corteza. Las aferencias cortico-talámicas están organizadas retinotópicamente, por lo que cada porción de V1 se corresponde con un área específica de la retina. Las neuronas de V1 se localizan en torno a la cisura calcarina y responden exclusivamente a la orientación específica del estímulo visual en función de su localización retinotópica. Las neuronas de las capas II y III de V1 proyectan a las áreas visuales de asociación. La información primaria y secundaria procesada en cada uno de los hemisferios cerebrales se integra a través de la región posterior del

splenium del cuerpo calloso (Knyazeva, 2013). En torno a V1 se sitúa, en una localización más anterior, la corteza visual asociativa (V2, V3, V4 y V5). Existen dos rutas principales a partir de las cuales las áreas asociativas extraen distintas características de la imagen recibida en V1. La vía dorsal comienza en V1 y termina en la región superior del lóbulo parietal posterior. A esta vía se la considera responsable de la percepción del movimiento y la profundidad. Por otra parte, la vía ventral que discurre a través del lóbulo temporal inferior procesa el contorno, contraste y color de la imagen.

El lóbulo límbico está formado por la corteza cingulada, la amígdala, el hipocampo, los núcleos talámicos anteriores, el fornix y el septum. De forma general, el lóbulo límbico es un área asociativa que cumple principalmente funciones relacionadas con el control y la regulación de los estados emocionales y de sus respuestas fisiológicas asociadas. Además de conectar con el hemisferio contralateral mediante el cuerpo calloso, el lóbulo límbico también establece conexiones interhemisféricas a través de la comisura hipocampal (comisura del fornix). Estudios recientes han identificado dentro del sistema límbico tres circuitos que aunque se encuentren parcialmente solapados son responsables de funciones claramente diferenciadas: (i) la red hipocampal-diencefálica-retrosplenial involucrada en los procesos de memoria y en la orientación espacial; (ii) la red temporo-amígdala-orbitofrontal dedicada a la integración de la propiocepción visceral y la emoción con la memoria semántica y el comportamiento; y (iii) la red por defecto relacionada con la memoria autobiográfica y el pensamiento introspectivo (Catani *et al.*, 2013).

Las fibras nerviosas que conectan regiones corticales distantes son del orden de 100 veces menos abundantes que las conexiones locales que se limitan a establecer conexiones dentro de una misma región cortical sin abandonar la sustancia gris (Schüz & Braitenberg, 2002). No obstante, los haces de fibras de largo alcance son imprescindibles para facilitar la integración de la información en un sistema de procesamiento distribuido, por lo que su alto coste energético y material está bien justificado (Budd & Kisvárdy 2012). Las conexiones intracorticales de medio alcance realizadas a través de las fibras de asociación locales,

también denominadas fibras U, se originan en la capas II-III y abandonan la corteza introduciéndose justo por debajo de la capa VI. Estas conexiones de medio alcance siguen el patrón de pliegues de la corteza para conectar giros adyacentes, siendo 10 veces más numerosas que las conexiones de larga distancia (Schüz & Braitenberg, 2002). Por su parte, las fibras de asociación de larga distancia conectan áreas corticales dentro de un mismo hemisferio. El origen de estas fibras también se encuentra en las capas II-III, aunque al recorrer distancias más largas, los axones forman haces compactos. Por ejemplo, la vía de asociación cortico-estriatal conecta las áreas motoras y premotoras con el putamen, de donde parten nuevos axones que proyectan al tálamo y otras regiones de los ganglios basales. Por otra parte, las fibras comisurales cruzan al hemisferio opuesto principalmente a través del cuerpo calloso y de la comisura anterior. Finalmente, las fibras cortico-espinales descienden por la cápsula interna y son la principal vía de salida de la información motora hacia la médula espinal.

Todas las conexiones cortico-corticales de largo alcance muestran una velocidad de conducción significativamente superior debido al recubrimiento de mielina de los axones neuronales. Este sistema supone un gran coste material perfectamente justificado ya que incrementa la velocidad de conducción nerviosa de 0,2 m/s en axones desmielinizados hasta los 80 m/s que pueden alcanzar las fibras nerviosas recubiertas de mielina (Kandel *et al.*, 2000).

En resumen, el tratamiento jerarquizado de la información es posible gracias no solo al alto grado de especialización de las distintas áreas corticales, sino también a la gran versatilidad para transmitir la información que proporcionan los distintos tipos de fibras nerviosas. El procesamiento local en las regiones primarias de la corteza y la integración multimodal en regiones asociativas se produce a través de axones con diámetros, longitudes y velocidades de conducción específicas. Esta especialización en la conectividad anatómica disminuye el coste energético y material de todo el sistema cortical.



A continuación, revisaremos diferentes aproximaciones para el estudio de la conectividad cortical, en función del nivel de análisis empleado. Estas técnicas permiten explorar desde las sinapsis individuales hasta las propiedades topológicas de la corteza cerebral.

#### **2.4. Aproximaciones al estudio de la conectividad cortical: de la sinapsis a la organización topológica de la corteza**

Desde los primeros estudios de tinción neuronal realizados por Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal, se han diseñado una gran variedad de técnicas dirigidas a estudiar la conectividad cortical a diferentes niveles de análisis. El nivel máximo de detalle estructural se obtiene a partir de los análisis de microscopía electrónica que permiten identificar los contactos sinápticos de un circuito local y el número de espinas dendríticas de cada neurona. Esta aproximación proporciona modelos tridimensionales de la conectividad cortical con una extensión del orden del micrómetro cúbico (Mishchenko *et al.*, 2010), resolución que puede aumentarse mediante el uso de la microscopía óptica basada en lentes. Además, el uso de la luz permite etiquetar con fluorescencia distintas biomoléculas, lo cual hace posible detectar e identificar la estructura molecular de la corteza y sus interacciones. Aunque las técnicas de marcaje inmunohistoquímico permiten detectar tanto neuronas como fibras de proyección y, además, distinguir sus propiedades químicas, la resolución de la microscopía óptica no parece suficiente, en la mayoría de los casos, para determinar si dos elementos cercanos están realmente efectuando un contacto sináptico. Por lo tanto, la reconstrucción de un circuito cortical con esta técnica se basa necesariamente en el trazado y seguimiento de axones y dendritas a través de diferentes cortes histológicos (DeFelipe *et al.*, 2010).

Los registros multi-electrodo permiten cuantificar *in vivo* la tasa de disparo de cada neurona registrada y, además, estimar el grado de coherencia o sincronía entre cada par de neuronas. Mediante análisis de correlación, diversos estudios han descrito las propiedades de la conectividad funcional de las neuronas tálamo-corticales en el sistema visual (Alonso *et al.*, 2001), somatosensorial (Alonso & Swadlow, 2005) y auditivo (Miller *et al.*, 2001). Una de las

principales limitaciones de los análisis de correlación entre pares de neuronas es que son incapaces de detectar las conexiones más débiles del circuito o realizar inferencias de causalidad entre neuronas (Reid, 2012). Actualmente, existen modelos estadísticos que permiten determinar cómo las neuronas de un circuito codifican y procesan la información de manera conjunta (Paninski, 2003). Por ejemplo, Yu *et al.* (2008) estudiaron las relaciones entre 24 neuronas de la corteza visual en gatos anestesiados utilizando el modelo de Ising. Este modelo está basado en el principio de máxima entropía y permite identificar y eliminar las correlaciones causadas por la actividad de otras neuronas (Schneidman *et al.*, 2006). Estos investigadores mostraron que las 24 neuronas se comportaban como un sistema complejo eficiente que permitían operaciones de cómputo locales y globales, facilitando tanto la detección del propio elemento visual como su integración.

La activación e inhibición rítmica de grupos de neuronas en circuitos corticales afecta a los potenciales de campo extracelulares, por lo que dicha dinámica puede registrarse de forma no invasiva mediante la técnica de la electroencefalografía (EEG). En este contexto, las oscilaciones registradas con electrodos colocados sobre la superficie del cuero cabelludo resultan de los potenciales postsinápticos sincronizados de millones de neuronas contenidas en un área cortical de alrededor de 1 cm<sup>2</sup>. Por el contrario, las relaciones de fase entre las oscilaciones corticales registradas por dos electrodos resultan de la respuesta sincronizada de poblaciones de neuronas separadas por distancias superiores a 1 cm. Por lo tanto, es frecuente utilizar los términos sincronización-desincronización para referirse a cambios en los patrones de sincronía local, y dejar el término sincronía de fase para los cambios que afectan a la coordinación funcional entre regiones corticales distantes (Varela *et al.*, 2001). La frecuencia de las oscilaciones cerebrales depende de varias constantes de tiempo y de las propiedades del circuito, pudiendo variar los periodos de oscilación desde unos cuantos segundos en el caso de las oscilaciones más lentas hasta unos cuantos milisegundos en el caso de las más rápidas. Esta versatilidad permite que oscilaciones de diferentes frecuencias ocurran de forma coordinada en la misma región cortical durante un proceso cognitivo o estado cerebral (Buzsáki & Draghun, 2004).

El principal problema de los registros EEG es su escasa resolución espacial, del orden de centímetros, que limita las conclusiones sobre conectividad a la relación entre regiones corticales. Esto se debe a que cada electrodo colocado sobre la superficie del cuero cabelludo registra la actividad postsináptica de millones de neuronas piramidales de las capas externas de la corteza, cuya corriente se propaga a través de distintos medios como meninges, grasa y cráneo, que muestran distintos valores de conducción eléctrica. Este fenómeno dificulta tanto la localización del generador neuroeléctrico como la estimación de la amplitud original de la señal neural. El problema de la influencia de los volúmenes de conducción desaparece, en generadores corticales, con el uso de la técnica del MEG que registra los campos magnéticos generados por la actividad neuronal. Aunque por lo general los estudios EEG y MEG establecen la dinámica entre regiones utilizando modelos de sincronía no causales (Stam *et al.*, 2007b; Boersma *et al.*, 2011), estas técnicas también permiten describir relaciones dinámicas de causalidad entre regiones corticales (para una revisión, ver Kiebel *et al.*, 2009).

El problema de la baja resolución espacial queda solventado por otras técnicas de neuroimagen funcional como la RMf. La imagen de RMf permite detectar y cuantificar pequeñas variaciones en el flujo sanguíneo a partir de las propiedades magnéticas de la sangre. De forma muy general, la activación cerebral ante una determinada tarea cognitiva conlleva una dilatación de los vasos arteriales y venosos que facilita la incorporación de una mayor cantidad de oxígeno local. Este incremento de oxígeno es superior al consumido por el tejido cerebral, de manera que se producirá un aumento del ratio existente entre oxihemoglobina (hemoglobina oxigenada) y desoxihemoglobina (hemoglobina no oxigenada). Las propiedades paramagnéticas de la desoxihemoglobina hacen que esta se comporte como un imán que puede ser detectado mediante RM. Existe un consenso generalizado acerca de que los cambios en el flujo sanguíneo local (Blood-oxygen-level dependent, BOLD en terminología anglosajona) representan un correlato indirecto de la actividad neuronal (Logothetis *et al.*, 2001; Mukamel *et al.*, 2005; Buzsáki *et al.*, 2007). La conexión funcional se establece a partir del grado de coherencia temporal que muestra la señal BOLD entre regiones corticales. Los primeros estudios de conectividad cerebral basados en RMf mostraron que las

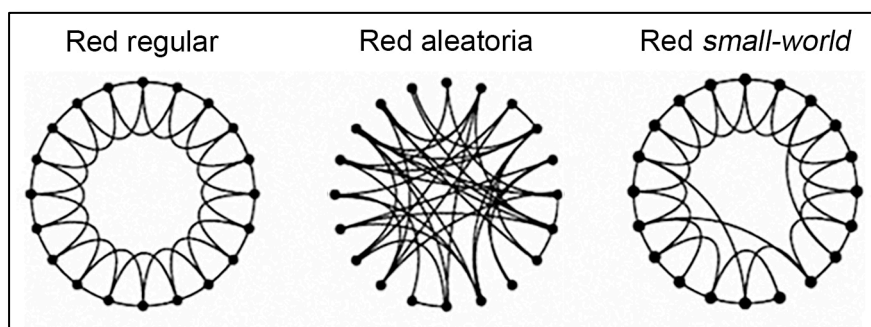
áreas bilaterales de la corteza motora primaria incrementaban su conectividad funcional durante la realización de una tarea motora (Biswal *et al.*, 1995; Lowe *et al.*, 1998). Este patrón de conectividad funcional es similar al observado durante el estado de reposo cerebral en estas mismas regiones, o entre regiones de la corteza sensorial primaria, como las áreas auditivas (Cordes *et al.*, 2001) y visuales (Cordes *et al.*, 2000). Regiones asociativas con funciones más complejas como la comprensión y la articulación del lenguaje -área de Wernicke y de Broca, respectivamente- también muestran un incremento de la coordinación funcional en el estado de reposo que aumenta cuando los sujetos escuchan la narración de un texto (Hampson *et al.*, 2002).

En la actualidad, el modelado de la conectividad cerebral a nivel estructural o anatómico se realiza principalmente a partir de imágenes DTI. Esta técnica cuantifica la dirección de la difusión de las moléculas de agua del tejido cerebral al someterlas a un campo magnético constante y a pulsos de radiofrecuencia (Basser *et al.*, 1994). Debido a que las moléculas de agua se difunden con mayor facilidad en axones mielinizados, la DTI permite detectar la anisotropía producida por la movilidad de las moléculas de agua en los tractos de fibras nerviosas y, posteriormente, reconstruir las trayectorias más probables de estos haces de fibras a partir de su mapa de anisotropía (procedimiento conocido como tractografía). Basándonos en este mapa de anisotropía, es posible construir un grafo que permita obtener la conectividad estructural de todo el cerebro, en el que las aristas o conexiones se establezcan a partir de conexiones anatómicas reales, y validar los mapas tractográficos con medidas histológicas de cerebros *post mortem* (Seehaus *et al.*, 2013).

Las aproximaciones descritas hasta ahora permiten examinar la conectividad funcional de la corteza a partir de sinapsis, poblaciones de neuronas cercanas y poblaciones neuronales distantes. Gracias a la aplicación de la Teoría de Grafos a la neuroimagen, es posible establecer las propiedades topológicas del mapa de conectividad de la corteza cerebral humana mediante procedimientos no invasivos. Esta aproximación holística permite apreciar

propiedades emergentes del sistema cortical, tanto estructurales como funcionales, que no pueden ser explicadas como la mera suma de sus propiedades individuales.

Como su propio nombre indica, la Teoría de Grafos permite modelar las conexiones de la corteza cerebral a partir de un grafo (Bollabas, 1985; West, 2001). Este grafo se construye asumiendo que cada nodo representa a una región de la corteza y que las aristas entre cada par de nodos reflejan la existencia de conexiones significativas entre esas dos regiones. En el marco de esta teoría, el grafo generado puede representar una red regular o aleatoria. En la red regular, cada nodo está densamente conectado con sus nodos más cercanos, hecho que favorece la creación de módulos de procesamiento local, pero carece de conexiones de larga distancia. Se trata por lo tanto de una red con una excelente capacidad para la segregación de la información pero con escasas prestaciones para su integración, dado que requiere atravesar un gran número de nodos para conducir la información entre regiones distantes. Por el contrario, la red aleatoria se caracteriza por poseer una buena capacidad de integración a costa de la eficacia de procesamiento local. Por su parte, la topología SW combina la excelente capacidad de segregación de la red regular con el elevado nivel de integración de la red aleatoria (Watts & Strogatz, 1998). La Figura 1 muestra una representación esquemática de cada tipo de red.



**Figura 1.** Ejemplo de diferentes modelos de redes que pueden resultar de la aplicación de la Teoría de Grafos. Figura modificada de Watts & Strogatz (1998).

Diferentes estudios han explorado las propiedades topológicas de la corteza cerebral humana a partir de datos morfométricos extraídos de imágenes de RM (He *et al.*, 2007; Bassett *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2008; He *et al.*, 2008; Lv *et al.*, 2010; Sanabria-Díaz *et al.*, 2010; Yao *et al.*, 2010; Bernhardt *et al.*, 2011; Fan *et al.*, 2011; Montembeault *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2012). Las conexiones estructurales se establecen en estos estudios a partir de correlaciones significativas entre pares de regiones corticales, empleando parámetros como el espesor, volumen o la superficie cortical. Cada uno de estos descriptores morfométricos genera un mapa de conexiones diferente, sugiriendo que cada parámetro revela diferentes aspectos de la conectividad cortical (Sanabria-Díaz *et al.*, 2010). Los análisis topológicos estructurales de la corteza cerebral han permitido determinar su organización modular<sup>1</sup>, separando dominios funcionales como el auditivo/lenguaje, el estratégico/función ejecutiva, el sensorimotor, el visual y el de la memoria (Chen *et al.*, 2008). Además, cabe resaltar que la corteza cerebral humana, desde los primeros meses de vida, ya posee una topología SW, que se consolida durante los primeros años de desarrollo al mismo tiempo que incrementa su organización modular (Fan *et al.*, 2011). El principal inconveniente de estos estudios radica en la dificultad para interpretar un mapa de conectividad que podría no estar sustentado por conexiones anatómicas reales. De manera alternativa, es posible construir el mapa de conectividad cerebral a partir de la reconstrucción de haces de fibras. Los primeros estudios de conectividad cerebral basados en DTI confirmaron que la conectividad anatómica del cerebro humano también presenta un patrón SW (Hagmann *et al.*, 2007), y que este patrón se va construyendo a lo largo de la vida a medida que la sustancia blanca cerebral termina de madurar (Yap *et al.*, 2011; Tymofiyeva *et al.*, 2013). Uno de los principales problemas asociados a la tractografía es su dificultad intrínseca para modelar fibras entrecruzadas, dado que los modelos basados en DTI asumen que cada vóxel contiene fibras con una única orientación axonal (Chung *et al.*, 2011). Esta limitación está comenzando a subsanarse mediante la aparición de nuevos modelos multi-

---

<sup>1</sup> La organización modular divide a la red en diferentes subconjuntos de nodos (módulos) cuyos nodos intramodulares se encuentran densamente conectados entre sí, aunque muestran escasas conexiones con otros elementos fuera del módulo.

fibras que mejoran la estimación de las fibras cruzadas (Landman *et al.*, 2012; Tan *et al.*, en prensa).

La conectividad estructural constituye el sustrato anatómico de la dinámica neuronal que subyace a las diferentes funciones cerebrales. Los correlatos metabólicos y hemodinámicos de la activación neuronal pueden ser descritos mediante técnicas de neuroimagen funcional, como son el PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) y la RMf. El PET-FDG es una técnica de neuroimagen funcional basada en la detección de las partículas gamma que se generan a partir de la aniquilación de un electrón en el cerebro del paciente y el positrón producido por la inyección intravenosa del trazador FDG. Un incremento de la acumulación de FDG en determinadas regiones cerebrales implica un aumento del consumo de glucosa de estas estructuras y, por lo tanto, una mayor activación regional. Los mapas funcionales obtenidos mediante la técnica PET-FDG revelan patrones de activación neural distintos a los mapas de RMf, debido a que ambas modalidades se sustentan en mecanismos fisiológicos diferentes (Hoge *et al.*, 1999). Al igual que con el resto de técnicas de neuroimagen funcional, la conectividad puede ser también estimada a partir de los valores de correlación de la actividad FDG entre áreas cerebrales (Clark *et al.*, 1984; Horwitz *et al.*, 1984). A partir de imágenes cerebrales obtenidas con PET-FDG se han descrito las relaciones funcionales que se establecen entre diferentes subredes de procesamiento atencional (McIntosh *et al.*, 1994), visual (Friston *et al.*, 1993) y motor (Strother *et al.*, 1995).

Los estudios de conectividad funcional con PET-FDG basados en la Teoría de Grafos se han encaminado principalmente a evaluar cómo la topología cerebral se ve alterada por diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas como el autismo (Lee *et al.*, 2011) y la EA (Huang *et al.*, 2010; Sanabria-Díaz *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2013). Estos trabajos revelan que la organización topológica cerebral puede verse afectada de manera significativa durante un determinado proceso patológico. Por ejemplo, Lee *et al.* (2011) han mostrado que aunque los pacientes con autismo presentan una densidad de conexiones similar a los controles, el nivel de conectividad entre los distintos lóbulos de la corteza disminuye significativamente en los

autistas. Esta pérdida de conectividad entre lóbulos corticales también ha sido descrita en pacientes con EA (Huang *et al.*, 2010; Sanabria-Díaz *et al.*, 2013). Además, los pacientes con EA muestran una alteración del equilibrio segregación/integración cortical que parece estar relacionada con el hipometabolismo del lóbulo temporal que caracteriza a la enfermedad (Sanabria-Díaz *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2013).

La conectividad funcional cerebral obtenida a partir de estudios con RMf presenta una topología SW caracterizada por una estructura modular dominada por regiones pivotes que actúan como puntos de convergencia de entrada y salida de la información (Liao *et al.*, 2011). Achard *et al.* (2006) observaron que la red cortical funcional tiene una capacidad de integración similar a una red aleatoria pero con el doble de segregación, mostrando las regiones de asociación heteromodales una elevada cantidad de conexiones con áreas corticales distantes. Posteriormente, se demostró que los mapas de conexiones funcionales locales y distantes permitían diferenciar a las cortezas sensorimotoras y visuales de las áreas heteromodales (Sepulcre *et al.*, 2010). El predominio de conexiones locales en áreas sensoriales primarias y de conexiones de largo alcance entre áreas de asociación refleja fielmente cómo el procesamiento jerárquico desde arriba (heteromodal) hacia abajo (unimodal) contribuye a optimizar la conectividad funcional de la corteza cerebral. Además, se ha observado un incremento de la conectividad funcional entre regiones corticales como el precúneo, cíngulo posterior, corteza frontal medial, temporal medial y parietal lateral durante el estado de reposo cerebral. Estas regiones forman parte de la denominada red por defecto (DMN), cuya actividad y conectividad funcional disminuye durante la realización de tareas cognitivas (Greicius *et al.*, 2003). A esta red se la considera responsable de procesos cognitivos complejos como la introspección (Mason *et al.*, 2007), en control de comportamientos orientados a metas concretas (Dosenbach *et al.*, 2007) y la relación entre el individuo y su entorno (Gusnard *et al.*, 2001). No obstante, el grado de correlación funcional entre regiones corticales no proporciona información sobre la dirección causal de estas relaciones. Trabajos recientes han estimado la influencia causal (también denominada conexión efectiva) en el flujo de información de la señal BOLD, permitiendo establecer de forma más realista la dinámica cerebral que subyace tanto al



procesamiento cognitivo (Seth *et al.*, 2005; Roebroek *et al.*, 2005) como al estado de reposo cerebral (Liao *et al.*, 2010).

A pesar de que ambas técnicas, RMf y PET, poseen una buena resolución espacial, su resolución temporal se limita al orden del segundo, lo que impide su utilización para construir redes cerebrales que modelen dinámicas neuronales con fluctuaciones rápidas. Esta limitación deja de ser un problema con la utilización de técnicas de registro electrofisiológico, como el EEG y el MEG, cuya resolución temporal se encuentra en el orden del milisegundo. Dado que la comunicación entre poblaciones de neuronas puede manifestarse como un aumento de sincronía en distintos rangos de frecuencia de forma simultánea y solapada, los análisis topológicos basados en registros de EEG subdividen a la actividad cortical en distintas bandas de frecuencias (delta, theta, alfa, beta y gamma), asumiendo que la topología de la corteza cerebral es diferente en cada banda de frecuencia. Los estudios de topología cortical con EEG han también mostrado que las propiedades SW guardan una relación directa con el rendimiento cognitivo. Por ejemplo, Langer *et al.* (2012) observaron que los sujetos con un mayor cociente intelectual presentaban una topología cortical más eficiente. Además, este estudio puso también de manifiesto que un incremento de la conectividad del lóbulo parietal y de regiones fronto-parietales durante el estado de reposo correlacionaba con puntuaciones más altas en las pruebas de inteligencia. Los sujetos con un mayor cociente intelectual también mostraron un incremento en las propiedades SW durante la ejecución de tareas de memoria (Micheloyannis *et al.*, 2006). En esta línea, también se ha observado que el entrenamiento de la memoria de trabajo incrementa las propiedades SW así como la conectividad fronto-parietal (Langer *et al.*, 2013). La topología SW derivada de los registros EEG parece tener un fuerte componente hereditario, como revelan estudios realizados con gemelos (Smit *et al.*, 2008), aunque esta topología parece no desarrollarse al completo durante el periodo de gestación. En este sentido, Boersma *et al.* (2011) han observado que entre los 5-7 años se produce una pérdida de sincronización EEG entre regiones corticales distantes que se traduce en un incremento de la capacidad de procesamiento local acompañado de una menor integración. La

transición desde una topología cortical de carácter aleatorio hacia otra de tipo SW podría estar reflejando un proceso de refinamiento sináptico durante las primeras etapas del desarrollo.

El primer estudio de redes corticales en estado de reposo realizado con MEG describió una topología cercana a la red regular (alta segregación y baja integración) para las frecuencias intermedias correspondientes al ritmo alfa (8-13 Hz), acompañada de una topología SW (alta segregación y alta integración) en el resto de bandas de frecuencia (Stam *et al.*, 2004). Trabajos posteriores han mostrado además que el estado de reposo cerebral se caracteriza por un incremento de la eficiencia local y un incremento de las propiedades de SW en aquellos sujetos que muestran un mayor rendimiento cognitivo (Douw *et al.*, 2011). No obstante, los cambios oscilatorios asociados a determinadas tareas cognitivas tienden a reconfigurar las propiedades topológicas de la corteza. Así, el aprendizaje motor facilita la aparición de conexiones de larga distancia (Bassett *et al.*, 2006), mientras que tareas más complejas como la visualización y comprensión de dibujos animados mejora la eficiencia local en regiones del lóbulo frontal y occipital, especialmente en niños que muestran un mayor rendimiento cognitivo (Duan *et al.*, 2014). Este conjunto de resultados revela una relación entre la topología cortical SW y el rendimiento cognitivo, que podría ser utilizado en el diagnóstico de trastornos del aprendizaje y del desarrollo en niños.

Al contrario de lo que ocurre a nivel microscópico y mesoscópico, en los que la unidad de procesamiento es la neurona o la población neuronal, el concepto de región cortical no tiene una delimitación clara en los estudios topológicos basados en imágenes cerebrales. De hecho, estudios recientes han mostrado que las propiedades topológicas del cerebro humano se ven modificadas tanto por el uso de diferentes atlas de parcelación (Sanabria-Díaz *et al.*, 2010) como por el tamaño de las regiones en el caso de utilizar parcelaciones aleatorias (Zalesky *et al.*, 2010). Entre otras cuestiones, en el presente trabajo de Tesis trataremos de determinar la escala de parcelación de la corteza cerebral humana que conserva una mayor eficiencia de procesamiento, en términos de propiedades de SW.

## **2.5. Deterioro de la conectividad cortical asociado al envejecimiento normal y patológico**

El envejecimiento fisiológico cursa con cambios en la anatomía del cerebro que conllevan una disminución progresiva de su peso y del volumen de la sustancia gris (Haug *et al.*, 1991). Estos cambios anatómicos no solo se deben exclusivamente a la muerte neuronal, sino también a una reducción de la densidad sináptica causada por la disminución de la arborización de las dendritas y la reducción de espinas dendríticas (Mrak *et al.*, 1997). Las células gliales también sufren un proceso similar de retracción dendrítica (Streit *et al.*, 2004). Sin embargo, diferentes estudios han mostrado que durante el envejecimiento se produce un aumento significativo de microglía, muy probablemente en respuesta a la inflamación causada por diferentes insultos cerebrales (Lee & Landreth, 2010). El deterioro sináptico no ocurre uniformemente durante el envejecimiento, siendo la corteza prefrontal una de las regiones más afectadas (Peters *et al.*, 2008). Este hecho viene avalado por la disminución de la velocidad de procesamiento y la afectación de la memoria de trabajo que caracteriza a las personas mayores (West, 1996; Raz *et al.*, 1998), ambas capacidades muy dependientes de la integridad de la corteza prefrontal. Otras estructuras cerebrales relacionadas con la memoria, como el lóbulo temporal medial y el hipocampo, también han mostrado estar especialmente afectadas por la edad (Bigler *et al.*, 2002; Du *et al.*, 2006).

Por otra parte, el deterioro cognitivo asociado a la edad cursa con daños en la microestructura de la sustancia blanca (Salat *et al.*, 2005; Charlton *et al.*, 2006; Voineskos *et al.*, 2012). Estudios de topología cerebral basados en DTI han mostrado que el envejecimiento normal se caracteriza no sólo por una reducción de la conectividad global, sino también por un desplazamiento de la eficiencia local desde regiones parieto-occipitales hasta áreas fronto-temporales (Gong *et al.*, 2009b). Los trabajos basados en descriptores morfométricos también confirman un deterioro de las propiedades topológicas de la corteza asociado al envejecimiento (Chen *et al.*, 2011; Montembeault *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2012). Con independencia de que el descriptor empleado sea espesor o volumen cortical, estos estudios revelan que el envejecimiento se acompaña de una disminución de integración (Wu *et al.*,

2012; Zhu *et al.*, 2012) y un aumento de segregación cortical (Chen *et al.*, 2011; Montembeault *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2012), en claro contraste con el incremento de la integración cortical que caracteriza a las fases más tempranas del desarrollo (Tymofiyeva *et al.*, 2013). Cabe destacar que los cambios estructurales asociados al envejecimiento no afectan a todas las regiones por igual. Así, la conectividad estructural se ve reducida significativamente en aquellas subredes corticales que participan en funciones cognitivas superiores, como las redes relacionadas con el procesamiento semántico del lenguaje, el control ejecutivo, y la red por defecto (Chen *et al.*, 2011; Montembeault *et al.*, 2012).

Por otro lado, el deterioro anatómico propio del envejecimiento induce cambios en el patrón de actividad neuronal de distintas regiones de la corteza cerebral. Una de las regiones que presenta mayor déficit funcional es el lóbulo frontal, al que se le asocia una disminución del consumo de glucosa y del flujo sanguíneo cerebral en estado de reposo en personas mayores sanas (Meltzer *et al.*, 2000; Shen *et al.*, 2012). Además, durante el envejecimiento también se ha observado una disminución de la conectividad funcional entre el lóbulo frontal y el resto de áreas corticales (Achard & Bullmore, 2007), así como un desplazamiento de las conexiones intermodulares desde áreas frontales hacia regiones centrales y posteriores (Meunier *et al.*, 2009a). A nivel global, la reorganización funcional asociada al envejecimiento se caracteriza por una reducción de las conexiones de largo alcance que disminuyen la capacidad de integración de toda la red cortical (Achard & Bullmore, 2007; Wang *et al.*, 2012).

A las alteraciones topológicas derivadas del envejecimiento fisiológico hay que añadir los efectos que determinadas patologías neurodegenerativas tienen sobre la conectividad cortical. De entre ellas, la más estudiada es la EA por su prevalencia en sociedades desarrolladas y por su profundo impacto socio-sanitario y económico. La EA es una patología neurológica de naturaleza multifactorial, en la que interactúan factores genéticos y ambientales de forma actualmente desconocida, y que se caracteriza por un deterioro progresivo de la memoria, junto con la presencia de un síndrome de desorientación espacial, afasia, apraxia y agnosia. Aunque el cuadro clínico podría parecer bastante informativo *per se*, el diagnóstico definitivo de la EA

sólo puede confirmarse a partir de estudios de anatomía patológica realizados en el cerebro *post mortem* del paciente. Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se caracteriza por la presencia de agregados de proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) que se extienden por el espacio extracelular, así como por ovillos neurofibrilares producto de una hiperfosforilación de la proteína Tau que afecta directamente a la integridad del citoesqueleto neuronal (e.g., Morishima-Kawashima & Ihara, 2002). Evidencias clínico-patológicas han mostrado que la EA posee una fase silente durante la cual la sintomatología clínica no parece evidente y que podría extenderse a varias décadas antes del diagnóstico clínico (Braak & Braak, 1991).

Entre la población de mayores sanos es frecuente encontrar síntomas amnésicos y quejas subjetivas de pérdida de memoria, que en la mayoría de los casos permanecen relativamente estables a lo largo del tiempo. Sin embargo, el deterioro progresivo de la memoria también puede revelar los primeros signos de la EA. Petersen y colaboradores (1999) introdujeron por primera vez el concepto de deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCLa) para referirse al estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la EA. Las personas mayores con DCLa se caracterizan por presentar puntuaciones de memoria por debajo del nivel para su edad, al mismo tiempo que mantienen intactas otras funciones cognitivas, realizan de forma independiente las funciones de la vida diaria, y no reúnen criterios para el diagnóstico de otros tipos de demencia. Los sujetos que cumplen estos criterios muestran una tasa de conversión a EA del 12% un año más tarde, hasta llegar al 80% 6 años después del diagnóstico de DCLa (Petersen *et al.*, 1999).

En las últimas décadas se ha postulado que una parte importante de la sintomatología de la EA podría estar causada por un síndrome de desconexión (Morrison *et al.*, 1986; Delbeuck *et al.*, 2003). Esta hipótesis considera que la EA no es una consecuencia directa del daño de neuronas individuales, sino que más bien resulta de un deterioro de la conectividad sináptica y efectiva que conduce a un patrón anormal de interacciones entre los diferentes sistemas neuronales (Delbeuck *et al.*, 2003). Esta desconexión no supone una pérdida integral de conectividad cerebral sino una disminución de su eficacia. En consecuencia, los circuitos

cerebrales complejos que subyacen a diferentes funciones cognitivas estarían profundamente dañados, mientras que la comunicación entre regiones primarias quedaría relativamente preservada (Wang *et al.*, 2013). De esta manera, las áreas sensoriomotoras y visuales de los pacientes con EA mantienen niveles de conectividad funcional similares a los de las personas mayores sanas (Wee *et al.*, 2012) debido probablemente a una menor concentración de depósitos de A $\beta$  en estas estructuras corticales (Buckner *et al.*, 2009). Por el contrario, las fibras de asociación antero-posteriores e interhemisféricas son especialmente vulnerables a las lesiones de la EA (Chua *et al.*, 2008). La influencia de la atrofia cortical, los depósitos de A $\beta$  y el hipometabolismo de aquellas regiones corticales que integran redes atencionales, ejecutivas y la red por defecto, contribuyen a desencadenar un patrón anómalo de conectividad funcional que acompaña al deterioro cognitivo progresivo que caracteriza a la EA (Perry & Hodges, 1999; Buckner *et al.*, 2009).

Limitar el estudio de los patrones de conectividad asociados a la EA a regiones corticales concretas omitiría un aspecto fundamental de la patología como es el deterioro de la conectividad estructural entre diferentes áreas de la corteza. En esta dirección, diversos estudios de DTI han mostrado una pérdida de integridad de la sustancia blanca en tractos de fibras como el fórnix, que recibe proyecciones del hipocampo (Oishi *et al.*, 2012), el cuerpo calloso (Mielke *et al.*, 2009), el fascículo longitudinal superior (Douaud *et al.*, 2011) y el haz de fibras de la corteza cingulada (Yoshiura *et al.*, 2002). Las personas mayores con DCLa presentan valores intermedios de anisotropía entre el envejecimiento normal y la EA, así como un incremento de difusividad media en la sustancia blanca cerebral (Medina *et al.*, 2006; Douaud *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2011; Bosch *et al.*, 2012). Por lo general, estos cambios se localizan preferentemente en zonas posteriores de la corteza en el DCLa y la EA. Este fenómeno contrasta con la evolución de los cambios en la microestructura de la sustancia blanca asociada al envejecimiento normal, que se observan principalmente en el lóbulo frontal y en la zona anterior del cuerpo calloso, mientras que las regiones temporales, parietales, occipitales y la parte posterior del cuerpo calloso se mantienen relativamente intactas (Head *et al.*, 2004).

Este deterioro de la conectividad anatómica en pacientes con EA produce una reorganización significativa de la topología cortical. De forma general, estudios realizados con DTI han mostrado que los pacientes con EA presentan una menor capacidad de integración que los controles (Lo *et al.*, 2010). En esta dirección, estudios de conectividad estructural basados en diversos descriptores morfométricos han confirmado que la disminución de la integración se acompaña de un aumento de la capacidad de segregación en pacientes con EA (He *et al.*, 2008; Yao *et al.*, 2010). Por su parte, los individuos con DCLa también muestran una disminución de la eficiencia global basada en imágenes DTI (Bai *et al.*, 2012; Shu *et al.*, 2012). En los estudios morfométricos, sin embargo, aún no existe un consenso acerca de si los DCLa se caracterizan por un aumento (Yao *et al.*, 2010) o un decremento (Li *et al.*, 2012; Tijms *et al.*, 2013a) de la segregación cortical.

Evidencias recientes avalan la hipótesis de que las lesiones asociadas a la EA facilitan el deterioro de la conectividad funcional. Por una parte, la interacción del A $\beta$  soluble con diversos receptores de la membrana celular modifica el comportamiento de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR5), lo que da lugar a un deterioro de los mecanismos de potenciación a largo plazo y de la plasticidad sináptica (Marcello *et al.*, 2012; Sivanesan *et al.*, 2013). Por otra parte, las neuronas piramidales de las capas III y V de la corteza han mostrado estar especialmente afectadas por la presencia de abundantes placas de A $\beta$  (Arnold *et al.*, 1991), lo cual podría contribuir a la interrupción de los procesos de sincronización cortical en los que participan (Lopes da Silva & Van Rotterdam, 1993). De hecho, la mayor parte de la degeneración sináptica afecta a las neuronas piramidales de estas capas corticales y, por lo tanto, a sus proyecciones cortico-corticales (Rogers & Morrison, 1985; Hof *et al.*, 1990; Terry *et al.*, 1991).

El impacto de estas lesiones cerebrales sobre la topología funcional de la corteza cerebral está comenzando a conocerse. Sin embargo, debido a la gran variedad de descriptores de conectividad funcional disponibles, actualmente no existe un consenso acerca de cómo progresa el balance segregación/integración durante el continuum envejecimiento normal-EA.

Diversos estudios realizados con RMf coinciden en señalar que la corteza de los pacientes con EA se caracteriza por una disminución de la capacidad de integración causada por una pérdida de conexiones de largo alcance (e.g., Wang *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014). Además, estos trabajos han observado relaciones significativas entre la capacidad de integración de la corteza y el deterioro cognitivo de los pacientes con EA. Otros estudios han encontrado que estos pacientes muestran una disminución de la conectividad local en los lóbulos parietal y occipital que, sin embargo, contrasta con un aumento de las conexiones locales en el lóbulo frontal, resultando finalmente en una pérdida global de integración cortical (Sanz-Arigita *et al.*, 2010). Por el contrario, Supekar *et al.* (2008) no han encontrado cambios significativos en la capacidad de integración cortical al comparar mayores sanos con pacientes con EA, aunque sí un descenso de la capacidad de segregación que podría estar causado por el deterioro de la conectividad local. Los sujetos con DCLa también muestran un deterioro generalizado de la conectividad y de su eficiencia global (Chen *et al.*, 2013a; Liu *et al.*, 2014). Esta pérdida de eficiencia global se manifiesta de manera más acusada en regiones asociativas como la corteza parietal, el precuneo, el cuneo y los giros angular y supramarginal (Minati *et al.*, 2013). El descenso de actividad de la red por defecto en regiones como la corteza prefrontal lateral, el giro temporal medial y el giro angular y su relación con el deterioro de la memoria en los sujetos con DCLa apunta a la presencia de alteraciones funcionales que podrían aparecer incluso antes de que se produzca la atrofia del lóbulo temporal medial que caracteriza a las fases preclínicas de la EA (Jin *et al.*, 2012).

Los estudios que han explorado las alteraciones de la topología cortical en DCLa y EA a partir de imágenes de PET-FDG arrojan resultados contradictorios (Seo *et al.*, 2013; Sanabria-Díaz *et al.*, 2013). Mientras que unos muestran que los pacientes con EA muestran una disminución de la segregación cortical y por lo tanto una topología cortical más aleatoria (Seo *et al.*, 2013), el trabajo realizado por Sanabria-Díaz *et al.* (2013) describe el fenómeno opuesto, además de una disminución significativa de la capacidad de integración asociada a la EA.



## 2.6. Relaciones entre conectividad estructural y funcional de la corteza cerebral

Por lo general, la conectividad estructural y funcional de la corteza cerebral se examinan de manera independiente. Sin embargo, dado que la conectividad estructural representa el sustrato anatómico sobre el que se asientan las distintas redes funcionales, cabría esperar que ambas redes mostraran algún tipo de relación intrínseca en la corteza cerebral (Greicius *et al.*, 2009).

El acoplamiento estructural-funcional (E-F) fue descrito por primera vez en experimentos realizados en la corteza visual de gatos y monos (Gilbert & Wiesel, 1989; Malach *et al.*, 1993). Estos estudios observaron que las conexiones horizontales de V1 enlazan principalmente con neuronas selectivas a la misma orientación, mostrando que aquellas columnas corticales interrelacionadas funcionalmente (co-activación ante un mismo estímulo) se encontraban a su vez conectadas anatómicamente a través de proyecciones locales (Gilbert & Wiesel, 1989; Malach *et al.*, 1993). Esta hipótesis fue evaluada experimentalmente años más tarde (Bosking *et al.*, 1997) mediante la inyección de biocitina (trazador intracelular) en una región de V1 integrada por neuronas que respondían preferencialmente a líneas con una orientación de 80°. Este experimento confirmó que las sinapsis realizadas tenían una clara preferencia por aquellas regiones selectivas a la misma orientación. En consecuencia, las regiones de V1 funcionalmente correlacionadas también mantenían conexiones anatómicas. Trabajos posteriores realizados en monos han mostrado cómo las columnas de orientación visual están formadas por conexiones anatómicas recíprocas entre los distintos elementos estructurales que subdividen a la región V1 (para una revisión, ver Lund *et al.*, 2003). En esta línea, estudios de simulación de redes complejas han observado que existe una fuerte relación entre la dinámica cortical espontánea y el sustrato estructural en la corteza de macacos, mostrando esta relación cierta variabilidad en función de las distintas escalas temporales empleadas (Honey *et al.*, 2007).

La relación existente entre conectividad estructural y funcional también ha sido explorada en el cerebro humano (para una revisión, ver Damoiseaux *et al.*, 2009). En este sentido, se ha

observado que el envejecimiento fisiológico cursa con importantes alteraciones anatómicas que dan soporte estructural a determinadas redes funcionales. El deterioro estructural asociado al envejecimiento produce una disminución de la integridad de los haces de fibras cortico-subcorticales responsables de determinadas redes funcionales en reposo cerebral. Este daño anatómico de estructuras que sustentan las redes funcionales ha mostrado, además, correlacionar con un deterioro de la función ejecutiva y de la velocidad de procesamiento durante el envejecimiento (Ystad *et al.*, 2010). La relación E-F también puede verse igualmente afectada por diferentes procesos patológicos. Por ejemplo, los niños con agenesia del cuerpo calloso muestran una reducción de la coherencia EEG interhemisférica (Koeda *et al.*, 1995). En pacientes con EA también se ha observado que el grado de atrofia del cuerpo calloso correlaciona con la disminución de la coherencia EEG interhemisférica (Pogarell *et al.*, 2005).

El análisis de la relación E-F también ha sido recientemente abordado aplicando Teoría de Grafos al mapa completo de conectividad cerebral (Honey *et al.*, 2009; Skudlarski *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011). En esta dirección, Honey *et al.* (2009) han mostrado que las conexiones funcionales obtenidas a partir de RMf son más abundantes entre regiones anatómicamente conectadas. Además, pusieron de manifiesto que parte del mapa de conectividad funcional se explica gracias a la existencia de conexiones estructurales indirectas (conexiones entre dos regiones mediadas por una tercera región). También se ha visto que el acoplamiento E-F entre regiones como el cíngulo posterior y la corteza prefrontal medial participan de manera fundamental en el desarrollo de las funciones cognitivas sociales y en la capacidad de autopercepción (Supekar *et al.*, 2010).

El acoplamiento E-F puede verse deteriorado por determinados procesos patológicos. En este sentido, los pacientes esquizofrénicos presentan una disminución del acoplamiento E-F en áreas como la corteza cíngula, parietal y prefrontal dorsolateral, regiones que forman parte de la red por defecto (Skudlarski *et al.*, 2010). En otras patologías neurológicas como la epilepsia, el nivel de desacoplamiento E-F llega incluso a correlacionar con la duración de la enfermedad (Zhang *et al.*, 2011). Sin embargo, no se conoce si las características del

acoplamiento E-F se ven modificadas con el envejecimiento normal, o si se alteran en el continuum envejecimiento normal-EA. El presente trabajo de Tesis explorará esta cuestión en detalle, considerando mapas de espesor cortical y de consumo metabólico de la corteza en el estado de reposo cerebral. Además, evaluaremos sistemáticamente si los niveles de acoplamiento E-F varían entre personas mayores sanas, DCLa y EA en fase leve.



### ***3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS***

---



### 3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

#### 3.1. Objetivos

El objetivo central del presente trabajo consiste en describir la organización topológica de la corteza cerebral durante el envejecimiento y, a su vez, determinar cómo los distintos elementos de la red cortical estructural y funcional contribuyen a determinar su topología y nivel de acoplamiento. Además, trataremos de determinar en qué medida los atributos de la red anátomo-funcional se ven afectados durante el continuum envejecimiento normal-EA y qué regiones corticales emergen como las más vulnerables en este proceso. Para lograr este objetivo se han adquirido imágenes cerebrales de RM y PET-FDG que han permitido analizar, mediante parcelaciones con diferente resolución, la conectividad estructural y funcional de la corteza cerebral en personas mayores sanas, DCLa y pacientes con EA en fase leve.

De este objetivo general emanan los siguientes objetivos específicos:

- Determinar en qué medida la resolución de la parcelación afecta a las propiedades topológicas de la corteza cerebral. Para alcanzar este objetivo, se han utilizado 24 parcelaciones corticales diferentes con un número variable de regiones (de 66 a 1494) y de superficie por región (de 100 a 1600 mm<sup>2</sup>). Una de estas parcelaciones (66 regiones) se ha basado en un atlas anatómico ampliamente utilizado en neuroimagen (Desikan *et al.*, 2006), mientras que las demás han dividido a la corteza en parcelas de igual tamaño a partir de las regiones definidas en el atlas anteriormente mencionado (Desikan *et al.*, 2006).
- Describir el grado de solapamiento entre la conectividad estructural (basada en espesor cortical obtenido de la RM) y funcional (basada en consumo de glucosa obtenida del PET-FDG) que caracteriza al envejecimiento normal.

- Establecer qué elementos de la red estructural y funcional determinan el solapamiento E-F en personas mayores cognitivamente y neurológicamente normales. Para lograr este objetivo, se ha evaluado el papel de las conexiones (cortas-largas; directas-indirectas) y de los atributos regionales (centralidad vs. modularidad).
- Estudiar las características de la topología cortical estructural y funcional en las diferentes fases del continuum envejecimiento normal y patológico. Para alcanzar este objetivo, nos hemos basado en mapas de conectividad de espesor cortical y PET-FDG obtenidos en personas mayores sanas, personas mayores con DCLa, y pacientes con EA leve.

## 3.2. Hipótesis

### 3.2.1. Hipótesis I

Estudios recientes han revelado que la organización topológica cerebral varía en función de los diferentes esquemas de parcelación utilizados, sean atlas anatómicos (Sanabria-Díaz *et al.*, 2010) o regiones de igual tamaño obtenidas de forma aleatoria (Fornito *et al.*, 2010; Zalesky *et al.*, 2010). Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha evaluado de forma sistemática cómo cambia la organización topológica de la corteza cerebral a partir de distintas escalas de parcelación. Al contrario de lo que ocurre en los análisis de conectividad anatómica basados en DTI, el uso del espesor cortical permite analizar la topología de la neocorteza sin introducir el sesgo entre axones de corta y de larga distancia (Jones *et al.*, 2013). El tamaño de las regiones definido en atlas tradicionales solo permite describir la topología de las fibras de asociación de larga distancia (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002; Desikan *et al.*, 2010), sin embargo, las parcelaciones de alta resolución pueden determinar la topología de las conexiones cortas, como ocurre con las fibras U (Zalesky *et al.*, 2010). Por lo tanto, nuestra primera hipótesis establece que la organización topológica de la red cortical estructural cambiará a medida que varíe el tamaño del área de las regiones definidas en el esquema de parcelación. De esta



manera, deberían existir parcelaciones con topologías más cercanas a la red SW que revelarían niveles organizativos más eficientes que potenciarían los análisis topológicos.

### **3.2.2. Hipótesis II**

Desde hace décadas se ha señalado la correspondencia existente entre regiones funcionalmente relacionadas y sus conexiones anatómicas subyacentes (Gilbert & Wiesel, 1989; Malach *et al.*, 1993; Bosking *et al.*, 1997; Lund *et al.*, 2003), propiedad que ha sido recientemente confirmada en humanos mediante estudios topológicos basados en la Teoría de Grafos (Greicius *et al.*, 2009; Honey *et al.*, 2009). A partir de imágenes DTI y de RMf, estos trabajos han revelado la existencia de una asociación significativa entre las conexiones estructurales y funcionales entre pares de regiones. Además, cada tipo de conexión (directa o indirecta) muestra un nivel de acoplamiento E-F específico (Honey *et al.*, 2009) que puede verse alterado por enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia (Skudlarski *et al.*, 2010), o neurológicas como la epilepsia (Zhang *et al.*, 2011) y la esclerosis lateral amiotrófica (Schmidt *et al.*, 2014). Hasta la fecha, ningún estudio ha descrito las características de las relaciones E-F asociadas al envejecimiento, y cuáles son los elementos que conducen a estos cambios. Nuestra segunda hipótesis establece que las distintas regiones y conexiones corticales contribuyen de manera heterogénea a establecer el patrón de acoplamiento E-F en personas mayores sanas. En este sentido, se espera que aquellas regiones más afectadas por el proceso de envejecimiento (Peters *et al.*, 2008) revelen mayores alteraciones estructurales y funcionales y que por lo tanto muestren una menor equivalencia entre estructura y función.

### **3.2.3. Hipótesis III**

Los pacientes con EA presentan lesiones corticales causadas por una acumulación de ovillos neurofibrilares y agregados de A $\beta$  (Morishima-Kawashima & Ihara, 2002), que correlacionan con el deterioro cognitivo progresivo que caracteriza a esta patología neurodegenerativa (Masliah *et al.*, 1993; Hof & Morrison, 2004). En los últimos años, numerosos estudios han

apoyado la hipótesis de que la fisiopatología de la EA conduce a un síndrome de desconexión cerebral que deteriora la comunicación entre los circuitos neuronales (Morrison *et al.*, 1986; Delbeuck *et al.*, 2003). Recientemente, trabajos realizados en sujetos con DCLa y pacientes con EA han confirmado que esta patología precipita un proceso de reorganización de la corteza cerebral a nivel estructural (He *et al.*, 2008; Lo *et al.*, 2010; Yao *et al.*, 2010; Bai *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2012; Shu *et al.*, 2012; Tijms *et al.*, 2013a) y funcional (Supekar *et al.*, 2008; Sanz-Arigita *et al.*, 2010; Jin *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2013a; Liu *et al.*, 2014; Minati *et al.*, 2013; Sanabria-Díaz *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2013) que conduce a un desequilibrio entre segregación e integración. Nuestra tercera hipótesis establece que la EA induce alteraciones en la capacidad de segregación e integración tanto en redes estructurales basadas en espesor cortical como en redes funcionales estimadas a partir del consumo de glucosa cortical. Además del proceso de reorganización global de la red cortical, estas alteraciones topológicas deberían también manifestarse en subredes localizadas en cada hemisferio y en cada lóbulo de la corteza cerebral. Al considerarse el DCLa un estadio preclínico de la EA (Petersen *et al.*, 1999) se espera que estos sujetos muestren una organización cortical cuyas propiedades topológicas se sitúen en un punto intermedio entre el envejecimiento normal y la EA. Finalmente, el hecho de que la conectividad estructural y funcional siga una evolución asimétrica durante el DCLa y la EA podría producir una alteración del acoplamiento E-F de manera similar a lo observado en otras patologías neurológicas (Zhang *et al.*, 2011; Schmidt *et al.*, 2014) y neuropsiquiátricas (Skudlarski *et al.*, 2010).

#### ***4. MATERIALES Y MÉTODOS***

---



## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### 4.1. Sujetos

El presente estudio empleó diferentes muestras de sujetos en función de cada objetivo experimental. En total, participaron 29 personas mayores cognitivamente y neurológicamente normales (grupo control), 29 personas mayores con DCLa y 29 pacientes con diagnóstico clínico de EA en fase leve. La muestra experimental fue reclutada en el Laboratorio de Neurociencia Funcional (Universidad Pablo de Olavide, Sevilla) y en la Unidad de Demencias del Hospital Universitario Virgen del Rocío, de Sevilla. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio. Los protocolos experimentales empleados en esta investigación fueron previamente aprobados por el Comité Ético de Investigación con Humanos de la Universidad Pablo de Olavide, y por el Comité de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Todos los procedimientos utilizados con los participantes respetaron los principios de la Declaración de Helsinki (1975, revisados en 2000).

El diagnóstico de EA se realizó en base a los criterios diagnósticos recogidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª versión (DSM-IV):

- i) alteración de la capacidad para adquirir y recuperar nuevas memorias;
- ii) una o más de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia y/o deterioro de la función ejecutiva;
- iii) las alteraciones (i y ii) interfieren de forma significativa con la actividad social y/o laboral del paciente, además de mostrar una evolución gradual y un deterioro cognitivo progresivo;
- iv) las alteraciones (i y ii) no se asocian con un síndrome confusional agudo;
- v) el cuadro clínico no es atribuible a una alteración psiquiátrica, como por ejemplo una depresión mayor o una esquizofrenia;

- vi) además de los criterios anteriores, se requiere una puntuación global de 1 (demencia leve) en la Escala de Demencia Clínica (*Clinical Dementia Rating* CDR, siglas en terminología anglosajona) (Hughes *et al.*, 1982).

El diagnóstico de DCLa se basó en criterios internacionales (Petersen *et al.*, 1999):

- i) quejas subjetivas de memoria corroboradas por el acompañante;
- ii) deterioro objetivo de la memoria confirmado mediante pruebas neuropsicológicas.  
Para evaluar este aspecto se utilizó la versión española de los Subtests de Memoria Lógica integrados en la Escala de Memoria de Wechsler, 3ª Edición. El subtest de Memoria Lógica para el *recuerdo inmediato* consiste en dos historias que se leen al paciente y que éste debe recordar inmediatamente después de la lectura. El subtest de Memoria Lógica para el *recuerdo diferido* consiste en recordar las mismas historias tras un intervalo de 30 minutos. Se emplearon puntuaciones de corte de 1,5 desviaciones estándar por debajo de la media para su edad;
- iii) actividades de la vida diaria conservadas, lo cual se evaluó mediante la Escala para el Deterioro de las Actividades de la Vida Diaria validada en población española (Böhm *et al.*, 1998);
- iv) no reunir criterios diagnósticos de EA (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª versión; DSM-IV); y
- v) puntuación global de 0,5 (demencia cuestionable) en la Escala de Demencia Clínica (Hughes *et al.*, 1982).

Los criterios de inclusión en el estudio para los sujetos del grupo control fueron:

- i) ausencia de un deterioro objetivo de la memoria, lo cual se evaluó mediante las mismas pruebas neuropsicológicas que se emplearon en los individuos con DCLa y pacientes con EA del presente estudio;
- ii) actividades de la vida diaria conservadas, evaluadas con la misma escala que se utilizó en los sujetos con DCLa y pacientes con EA del presente estudio; y

- iii) puntuación global de 0 (ausencia de demencia) en la Escala de Demencia Clínica (Hughes *et al.*, 1982).

A todos los participantes del estudio se les administró el Mini Examen Cognoscitivo (*Mini-Mental State Examination* –MMSE– en terminología anglosajona) en su versión adaptada y validada en población española (Lobo *et al.*, 1979), con el objetivo de valorar la función cognitiva global en cada uno de ellos.

A todos los participantes se les realizó una detallada exploración neurológica para descartar enfermedades que pudieran afectar a la estructura y/o función cerebral. Paralelamente, se adquirieron imágenes de RM cerebral para descartar lesiones anatómicas (infartos cerebrales extensos, tumor cerebral, esclerosis del hipocampo y/o malformaciones vasculares). Aquellos individuos que presentaron isquemias relevantes en la sustancia blanca periventricular y/o profunda (puntuaciones  $\geq 2$ ), determinado mediante la Escala de Cambios en la Sustancia Blanca Relacionados con la Edad (Fazekas *et al.*, 1987), fueron excluidos del estudio. Se descartaron igualmente causas secundarias de deterioro cognitivo mediante pruebas de laboratorio (hemograma, vitamina B12/folato y función tiroidea). La sintomatología depresiva se descartó en todos los participantes a través de la versión abreviada de la Escala de Depresión Geriátrica, excluyéndose todos aquellos casos que mostraron puntuaciones iguales o mayores de 5 (Yesavage *et al.*, 1983).

La presencia (o historial clínico previo) de enfermedades neurológicas (infarto cerebral, epilepsia, traumatismo cráneo-encefálico), psiquiátricas (depresión, psicosis, historia de consumo crónico de alcohol y/o otras sustancias que afecten al sistema nervioso) o de otra índole (cardiovascular, renal, hepática, pulmonar y/o endocrina), así como el uso de medicación que afectara a la función cognitiva (inhibidores de la colinesterasa, hipnóticos benzodiacepínicos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, etc.) fueron también consideradas causas de exclusión.

Las diferencias en edad y variables cognitivas (MMSE, recuerdo inmediato y recuerdo demorado) entre los tres grupos se evaluaron mediante un análisis de varianza univariante, mientras que las diferencias de género, al tratarse de una variable categórica, se evaluaron mediante la prueba chi-cuadrado ( $\chi^2$ ).

## 4.2. Adquisición de imágenes cerebrales

### 4.2.1. Imágenes de Resonancia Magnética estructural (RM)

Se adquirieron dos imágenes tridimensionales de alta resolución potenciadas en T1 en un escáner de RM de cuerpo entero Philips Intera 1.5 T (Philips, The Netherlands). Se aplicó la secuencia MP-RAGE (*magnetization-prepared rapid gradient echo*) con los siguientes parámetros: tiempo de repetición = 8,5 ms; tiempo de eco = 4 ms; ángulo de rotación = 8°; dimensiones de la matriz de adquisición = 256 x 192; 184 cortes sagitales de 1,2 mm de espesor sin espacio entre los cortes; y tiempo de adquisición = 5,4 min. Dichos parámetros se optimizaron empíricamente para maximizar el contraste entre sustancia gris y sustancia blanca cerebral. Las dos imágenes de RM se promediaron tras corregir el movimiento de la cabeza con el objetivo de incrementar la relación señal/ruido.

### 4.2.2. Imágenes de Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Las imágenes cerebrales de PET se adquirieron en un escáner de cuerpo entero Siemens Biograph 16 HiREZ (Siemens Medical Systems, Germany), con una resolución de 4,2 mm (ejes sagital-coronal) y 4,5 mm (eje axial). Los sujetos guardaron ayuno durante al menos 8 horas previamente a la adquisición del PET. A cada participante se le colocó una vía intravenosa para la inyección del contraste 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG), utilizándose una dosis promedio de 370 MBq. Posteriormente, los participantes fueron trasladados a una habitación con iluminación tenue donde permanecieron con los ojos cerrados durante 30 minutos, con el fin de minimizar la estimulación externa durante la absorción del



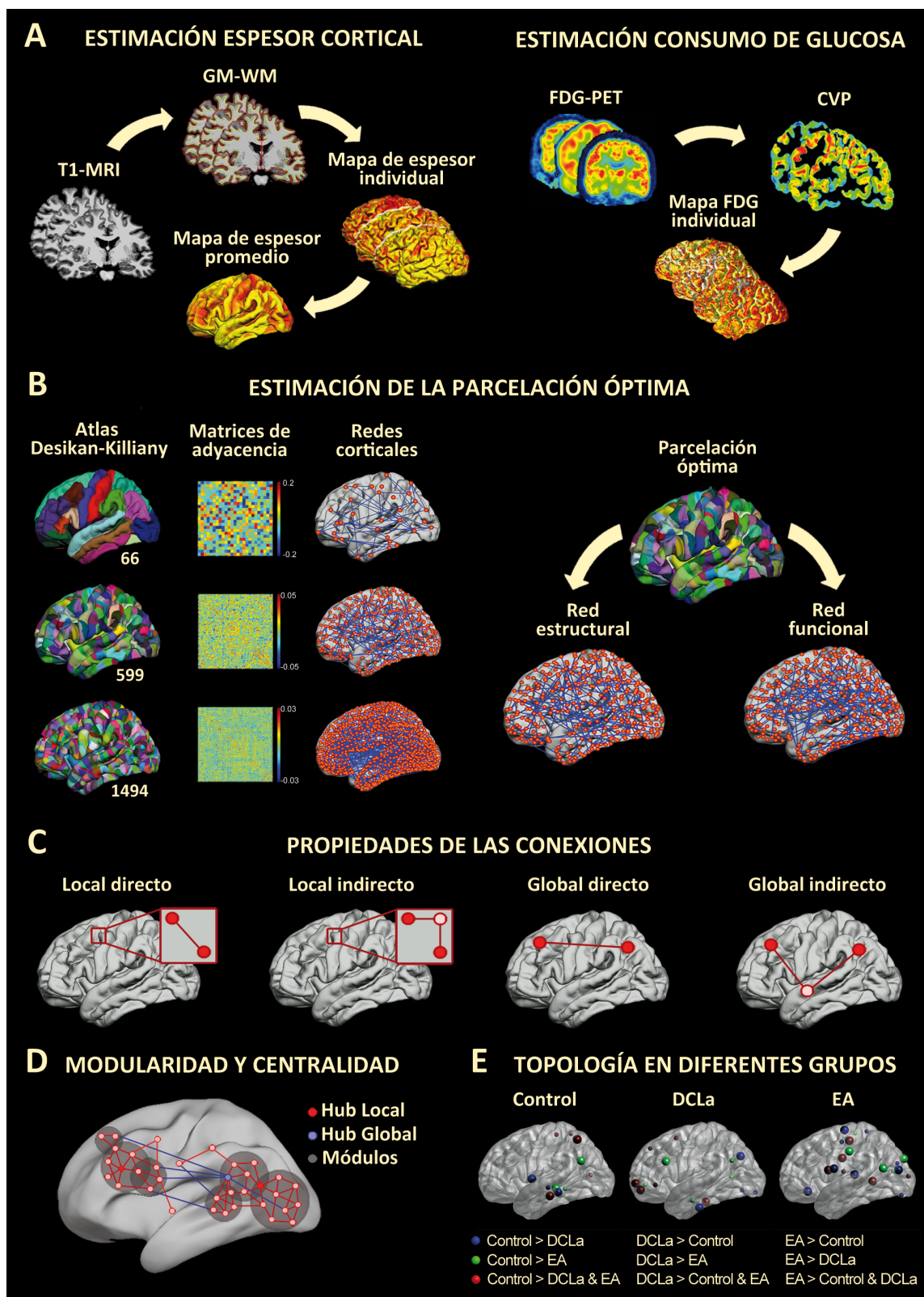
radiofármaco FDG. Justo después se procedió a la adquisición de la imagen cerebral mediante el PET. Finalmente, la imagen cerebral obtenida fue reconstruida con una resolución de vóxel de 2,6 x 2,6 x 2 mm.

La resolución espacial de cualquier escáner PET está limitada por un efecto de degradación que provoca que la señal detectada en cada vóxel sea sensiblemente diferente del valor real. Esto se debe a que el valor del vóxel resulta de una superposición de la actividad de distintos tejidos cerebrales que producen un efecto de volúmenes parciales (Soret *et al.*, 2007). Con el objetivo de establecer qué proporción de la señal detectada está asociada a la sustancia gris, las imágenes PET-FDG se sometieron a un procedimiento de corrección por volúmenes parciales (CVP) mediante el algoritmo implementado en el programa PMOD v3.17 (<http://www.pmod.com>) (Giovacchini *et al.*, 2004):

$$C_{corteza} = (C - C_{sb} * S_{sb}) / S_{corteza}$$

donde  $C_{corteza}$  es la actividad PET-FDG corregida para cada vóxel de la corteza cerebral,  $C$  representa la actividad PET-FDG sin corregir,  $C_{sb}$  se refiere a la actividad de sustancia blanca cerebral estimada (asumiendo que es homogénea),  $S_{sb}$  corresponde a la máscara suavizada de sustancia blanca, y  $S_{corteza}$  hace referencia a la máscara suavizada de la corteza cerebral.

Las imágenes PET-FDG corregidas por volúmenes parciales fueron registradas a las imágenes de RM desde PMOD y después transformadas al espacio estereotáxico del atlas de Talairach. El algoritmo de registro aplicó transformaciones rígidas (rotaciones y translaciones) para maximizar la información compartida por las imágenes de RM y de PET-FDG, facilitando así una mejor localización anatómica del consumo de glucosa cortical. La Figura 2A (panel derecho) muestra de forma ilustrativa los pasos realizados para la estimación del consumo de glucosa cortical a partir de imágenes cerebrales de PET-FDG corregidas por volúmenes parciales.



**Figura 2.** Representación esquemática de la metodología utilizada en el presente trabajo. **A.** Panel izquierdo: Estimación del espesor cortical. Los mapas individuales de espesor cortical se obtuvieron a partir de imágenes de RM ponderadas en T1 que fueron previamente segmentadas. Estos mapas se promediaron para crear un sujeto promedio sobre el que se realizaron las distintas parcelaciones corticales. Panel derecho: Estimación del consumo de glucosa cerebral. El efecto de los volúmenes parciales se corrigieron en cada imagen de PET-FDG individual para obtener los mapas de consumo individuales. **B.** Estimación de la parcelación óptima. Panel izquierdo: Esquemas de parcelación con 66 regiones corticales (atlas Desikan-Killiany) junto con otros dos ejemplos de parcelaciones con 599 y 1494 regiones corticales. Estos esquemas se acompañan de las matrices de adyacencia y de una ilustración de la red cortical estructural con sus nodos (círculos rojos) y aristas (líneas azules). Panel derecho: Esquema de parcelación óptima con 599 regiones. Las redes estructurales y funcionales proceden de los valores interregionales de correlación parcial de espesor cortical y consumo de glucosa, respectivamente. **C.** Representación de los distintos tipos de nodos estudiados en función de sus conexiones: locales directas (nodos separados por menos de 30 mm), locales indirectas (nodos conectados a través de un nodo auxiliar situado a menos de 30 mm), globales directas (nodos separados por más de 30 mm) y globales indirectas (nodos conectados a través de un nodo auxiliar situado a más de 30 mm). **D.** Representación esquemática de los hubs locales y globales por círculos pequeños rojos y azules respectivamente, así como de los módulos por círculos grandes de color gris. **E.** Comparación de las propiedades topológicas de redes ponderadas en diferentes grupos (control, DCLa y EA). En la leyenda, cada círculo refleja los resultados derivados de un contraste estadístico distinto en cada grupo.

#### 4.3. Reconstrucción de la superficie cortical y estimación del espesor de la corteza

Todas las imágenes de RM fueron revisadas previamente para descartar artefactos que pudieran afectar a los análisis posteriores. Aquellas imágenes que no reunían unos estándares de calidad se volvieron a adquirir en las siguientes semanas. La reconstrucción de la superficie cortical y la estimación del espesor de la corteza fueron realizadas con el programa Freesurfer v5.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Previamente, las imágenes fueron reorientadas, normalizadas sus intensidades y remuestreadas a vóxeles isotrópicos de 1 mm. El cráneo de cada imagen de RM se eliminó mediante un procedimiento automático basado en la aplicación de una aproximación híbrida que combina algoritmos *watershed* y superficies deformables (Segonne *et al.*, 2004). Los algoritmos *watershed* se basan en técnicas de morfología matemática que permiten determinar las fronteras de las regiones que hay en una imagen, al

mismo tiempo que clasifican los vóxeles según su proximidad espacial, el gradiente de sus niveles de gris y la homogeneidad de sus texturas (Vincent & Soille, 1991).

Las imperfecciones derivadas del proceso de segmentación automática fueron corregidas manualmente corte a corte en los 3 planos del cerebro por un técnico con experiencia en este procedimiento. La imagen resultante fue editada para establecer una mejor delimitación entre sustancia gris y sustancia blanca cerebral. A partir de esta corrección manual, se volvió a realizar la segmentación de la sustancia blanca que generó la superficie pial (Dale *et al.*, 1999). Dada la geometría no Euclídea de la corteza cerebral, la superficie pial fue ajustada a la topología de una esfera para obtener modelos geométricos de esta estructura con parámetros conocidos (Fischl *et al.*, 2001). A partir del modelo esférico de la corteza cerebral, se obtuvo el mapa de espesor cortical de cada participante que fue posteriormente registrado a la superficie esférica promedio de la muestra empleada en este estudio. Esta superficie esférica promedio se obtuvo alineando los pliegues corticales de cada individuo al patrón de pliegues promedio de toda la población del estudio. Este procedimiento ha demostrado mejorar la localización del espesor cortical asignado a cada vértice (Fischl *et al.*, 1999). La metodología de estimación del espesor cortical empleada en el presente estudio ha sido previamente validada mediante volúmenes histológicos de cerebros humanos *post mortem* (Rosas *et al.*, 2002) y segmentación manual de la corteza cerebral (Kuperberg *et al.*, 2003; Salat *et al.*, 2004). La Figura 2A (panel izquierdo) muestra de forma esquemática los análisis realizados para la estimación del espesor cortical.

Todos los análisis se realizaron en estaciones de trabajo Dell™ T7400 (4 procesadores Intel Xeon™ Dual Core de 3,2 GHz cada uno, 32 GB RAM, 866 MHz) con MATLAB® v. 7.9 instalado sobre Linux Centos4 X86-64 bits.

#### 4.4. Parcelación de la corteza cerebral

Con el objetivo de evaluar cómo el número y tamaño de las regiones que conforman el grafo de la corteza afecta a sus propiedades topológicas, subdividimos la corteza cerebral en un número diferente de regiones partiendo de las ya establecidas en el atlas Desikan-Killiany (ver Figura 2B, panel izquierdo). Este atlas divide a la corteza cerebral humana en 66 regiones (33 por hemisferio) tomando como referencia sus giros y surcos (Desikan *et al.*, 2006). El atlas Desikan-Killiany se subdividió a su vez en regiones de menor área mediante un algoritmo de *backtracking* diseñado específicamente para obtener parcelaciones de la corteza cerebral con regiones de tamaño similar. Este algoritmo de subparcelación selecciona aleatoriamente un vértice en el perímetro de una región del atlas que actúa como semilla. A continuación, se le añaden a la semilla los vértices más cercanos dentro de la propia región, hasta que se alcanza el tamaño establecido para las nuevas parcelas. En caso de que algunos vértices quedasen aislados, la nueva parcela sería descartada y el proceso comenzaría de nuevo a partir de un vértice diferente. Este proceso garantiza el que las nuevas parcelas estén siempre integradas por vértices conectados entre sí. El pseudocódigo de este algoritmo puede consultarse en el Anexo.

Mediante este procedimiento se establecieron 24 escalas de parcelación (incluida la establecida por el propio atlas Desikan-Killiany, compuesta por 66 regiones), cada una con un número diferente de regiones corticales y con un área de parcela específica. Todas las parcelaciones se realizaron sobre la superficie cortical del sujeto promedio y posteriormente se transformaron al espacio nativo de cada sujeto individual, con el objetivo de establecer una correspondencia entre las parcelas de todos los sujetos. La Figura 2B (panel izquierdo, columna izquierda) muestra ejemplos de distintas escalas de parcelación utilizadas en el presente estudio.

Para comparar las propiedades topológicas asociadas al continuum entre el envejecimiento normal y la demencia tipo Alzheimer así como para evaluar el acoplamiento de conectividad E-F, utilizamos la parcelación cortical que mostró un mejor compromiso entre propiedades SW y

el número de regiones que integraba la parcelación (en adelante, parcelación óptima). Para alcanzar este objetivo, se estimaron las propiedades de SW ( $\sigma$  y  $E_{lg}$ , ver apartado 4.6.1.1) en cada una de las 24 parcelaciones empleadas. Los resultados de ambas métricas se normalizaron en el rango [0-1] en función de las parcelaciones utilizadas. La parcelación óptima para el *sparsity* óptimo (ver apartado 4.5.3.1 para consultar la definición de *sparsity*) se definió como el valor más cercano a la máxima eficiencia (representado en el eje y) y a la parcelación de menor resolución (representada en el eje x). En otras palabras, se obtuvo la máxima ganancia de propiedades SW —para las métricas  $\sigma$  y  $E_{lg}$  (eje y)— asociada al mínimo número de parcelas (representada en el eje x), calculando la distancia más cercana a la esquina superior izquierda ( $x=0$ ,  $y=1$ ) de la representación normalizada. La distancia a dicha esquina ( $d_c$ ) para cada esquema de parcelación se definió como:

$$d_c = \sqrt{(\text{número normalizado de parcelas})^2 + (1 - \text{valor normalizado de la métrica})^2}$$

Esta normalización garantizó que a partir de una escala lineal se obtuvieran el máximo número de parcelas y el mínimo valor de la métrica (*i.e.*,  $\sigma$  o  $E_{lg}$ ). Las parcelaciones que mostraron propiedades de SW más altas (aquellas cuyo valor de  $\sigma$  y  $E_{lg}$  mostraron una menor distancia a la esquina  $d_c$ ), se calcularon no sólo para el *sparsity* óptimo (SO), sino también para los siguientes cuatro *sparsities* cuyos valores de las métricas estuvieron más cercanos al óptimo (SO<sub>-1</sub>, SO<sub>-2</sub>, SO<sub>-3</sub> y SO<sub>-4</sub>).

Para analizar la influencia que el número de parcelaciones pudiera ejercer sobre este análisis, se calculó  $d_c$  eliminando secuencialmente la parcelación de menor y mayor resolución (los dos puntos más extremos de la gráfica normalizada). Así, la normalización de los ejes se recalculó en cada ocasión con  $2n$  menos parcelaciones ( $n$  desde 0 hasta 8). De esta manera,  $d_c$  se evaluó para 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10 y 8 escalas de parcelación. El esquema de parcelación óptimo se definió como aquel que mostró una mayor consistencia entre todos los casos considerados en este análisis.

La parcelación que mostró un mejor compromiso entre propiedades de SW *versus* número de regiones de la parcelación se obtuvo exclusivamente para la red cortical estructural. Si bien es cierto que la red cortical funcional podría mostrar una parcelación óptima diferente a la red cortical estructural, la comparación entre propiedades estructurales y funcionales de la corteza cerebral requiere del uso de una parcelación común que permita establecer una correspondencia directa entre regiones. En el presente trabajo, la correspondencia E-F se estableció a partir de la parcelación óptima derivada de la red cortical estructural.

#### **4.5. Construcción del mapa de conexiones de la corteza cerebral**

##### **4.5.1. Matrices de correlación parcial**

Estudios previos basados en la Teoría de Grafos han establecido el mapa de conexiones estructurales del cerebro a partir de correlaciones entre regiones utilizando descriptores morfométricos extraídos de la RM (He *et al.*, 2007; Bassett *et al.*, 2008; Chen *et al.*, 2008; He *et al.*, 2008; Lv *et al.*, 2010; Sanabria-Díaz *et al.*, 2010; Yao *et al.*, 2010; Bernhardt *et al.*, 2011; Fan *et al.*, 2011; Montembeault *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2012) o parámetros derivados de la microestructura de la sustancia blanca cerebral computados a partir de la DTI (Hagmann *et al.*, 2007; Iturria-Medina *et al.*, 2008; Gong *et al.*, 2009a; van den Heuvel *et al.*, 2010; Zalesky *et al.*, 2010; Yap *et al.*, 2011). De igual manera, las conexiones funcionales cerebrales han sido determinadas a partir de correlaciones entre regiones empleando descriptores hemodinámicos derivados de la RMf (Achard *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2008; van den Heuvel *et al.*, 2008; Meunier *et al.*, 2009a; Lynall *et al.*, 2010), del consumo metabólico de glucosa obtenido a partir del PET-FDG (Huang *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2011; Sanabria-Díaz *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2013) o de la coherencia de fase en registros EEG/MEG (Stam 2004; Stam *et al.*, 2006; Douw *et al.*, 2010; Boersma *et al.*, 2011; Duan *et al.*, 2014). En el presente trabajo, el mapa de conexiones estructurales de la corteza cerebral se estableció a partir de las correlaciones existentes entre los valores de espesor cortical derivados de la RM, mientras que

el mapa de conexiones funcionales se obtuvo a partir de las correlaciones entre los valores de consumo de glucosa derivados del PET-FDG.

En primer lugar se extrajo el espesor cortical y el consumo de glucosa de cada región de la parcelación en cada participante a partir de sus imágenes de RM y PET-FDG, respectivamente. Mediante un análisis de regresión lineal se eliminó el efecto de la edad, el género, la interacción edad-género, así como el espesor cortical o consumo de glucosa promedio, según correspondiera. Dado que las regiones corticales vecinas suelen mostrar valores de espesor y consumo metabólico similares entre sí (problema que se acentúa en parcelaciones integradas por regiones corticales de menor tamaño), los valores de correlación obtenidos mediante el coeficiente de correlación de Pearson podrían estar influidos por regiones cercanas, conduciendo a estimaciones imprecisas de la conectividad cortical. Para contrarrestar este problema, las relaciones entre pares de regiones corticales se establecieron a partir de valores de correlación parcializada, que permitieron eliminar la influencia del resto de regiones en la estimación de la correlación. Este proceso se representa de manera esquemática en la Figura 2B (panel derecho).

En nuestro diseño experimental, el número de observaciones por grupo (sujetos = 29) es muy inferior al número de variables (regiones corticales = entre 66 y 1494). Este desequilibrio entre número de observaciones y variables hace que los análisis de regresión basados en el estimador de máxima verosimilitud generen modelos estadísticos artificialmente sobreajustados. Como consecuencia de este sobreajuste, la validación del modelo conlleva un error cuadrático medio elevado que impide que los coeficientes de regresión obtenidos puedan generalizarse a otro conjunto de datos (Peng *et al.*, 2009). Este problema, conocido en estadística como "*small n, large p*", está presente en numerosos estudios topológicos realizados con neuroimagen (e.g., Fan *et al.*, 2011; Hänggi *et al.*, 2011), pero ha sido recientemente cuando ha comenzado a abordarse (Huang *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2011).

Para contrarrestar este problema hemos empleado una aproximación estadística basada en la proposición Ledoit-Wolf que permite corregir los valores de covarianza (Ogden-Rhein &



Strimmer, 2007). Este método de regularización reduce los valores de covarianza entre regiones derivados del análisis de regresión. Aunque esta reducción supone un sesgo en la estimación de la covarianza real, la nueva matriz de covarianza corregida es más precisa y estable, atenuándose significativamente la variabilidad en las estimaciones y aumentando su robustez. Además, la matriz de covarianza corregida puede ser invertida para obtener los valores de correlación parcial:

$$r_{ij} = -S_{ij}^{-1} / \sqrt{S_{ii}^{-1} \cdot S_{jj}^{-1}}$$

donde  $r_{ij}$  es la correlación parcial entre la región  $i$  y la región  $j$ , y  $S_{ij}^{-1}$  representa el elemento  $\{i, j\}$ -ésimo de la matriz de covarianza invertida representada por  $S^{-1}$  (Schäfer & Strimmer, 2005).

Las correlaciones parciales se calcularon para todos los pares posibles  $\{i, j\}$  de regiones corticales, a partir de los datos corregidos de espesor cortical y consumo de glucosa por separado. Este análisis generó una matriz de correlación parcial para cada modalidad de imagen (estructural y funcional) en cada grupo de participantes (control, DCLa y EA). Cada matriz de correlación parcial estuvo compuesta por  $p$  filas y  $p$  columnas (donde  $p$  es el número de regiones), siendo la intersección entre filas y columnas la que refleja el valor de correlación parcial entre dos regiones.

#### 4.5.2. Análisis estadístico de las conexiones significativas entre regiones

La distribución del estadístico  $t$  de *Student* solo se define para grados de libertad mayores que uno. Sin embargo, en los escenarios “*small n, large p*” se obtiene una distribución estadística con grados de libertad negativos ( $df = n - p - 1$ , donde  $df$  son los grados de libertad,  $n$  es el número de datos y  $p$  el número de variables, respectivamente). Como alternativa al estadístico  $t$ , realizamos permutaciones de Monte Carlo para generar un conjunto de valores de correlación parcial obtenido a partir de datos aleatorizados. La distribución de este conjunto de

valores  $r$  sirvió como referencia para determinar si los valores reales de correlación parcial fueron significativamente diferentes de 0. Para llevar a cabo estas permutaciones, el valor de espesor de cada región cortical de cada uno de los sujetos fue aleatoriamente asignado a un sujeto distinto del mismo grupo. A continuación, se calculó el valor de correlación parcial sobre los valores permutados de espesor cortical mediante el mismo procedimiento de corrección de la covarianza que el utilizado para los datos originales (Schäfer & Strimmer, 2005). Esta aproximación no requiere de ninguna asunción *a priori*, generando una distribución estadística de referencia compuesta por valores de correlación parcial aleatorizados. El percentil 95 de esta distribución constituyó el umbral estadístico para aceptar o rechazar la hipótesis nula de que el valor de correlación entre dos regiones es igual a 0.

Solo se realizaron 8 permutaciones para cada parcelación cortical debido al elevado coste computacional del proceso, que osciló entre los 10 segundos en la parcelación compuesta por regiones de mayor área, a los 53 días para la parcelación con regiones de menor tamaño. Con el objetivo de aumentar el número de permutaciones, utilizamos la similitud entre los valores de espesor de las regiones corticales para generar una única distribución estadística de referencia para todos los pares de regiones, empleando una aproximación análoga a la utilizada en los análisis de *microarrays* de ADN para genes similares (Friedman *et al.*, 2008). De esta forma, la distribución estadística se construyó considerando todos los valores de correlaciones parciales obtenidos en cada una de las 8 permutaciones, para cada parcelación cortical. Por lo tanto, los valores de  $p$  se estimaron utilizando una distribución creada a partir de  $8 \cdot n(n - 1)/2$  valores de correlaciones parciales derivados de permutaciones de espesor cortical, donde  $n$  representa el número de regiones corticales de la parcelación empleada.

La estimación del valor  $p$  de una población completa a partir de datos muestrales limitados lleva asociado cierto error estadístico ( $p_{err}$ ). En el test de Monte Carlo, cuando el número de permutaciones posibles ( $N$ ) es mucho mayor que el número de permutaciones realizadas ( $N'$ ), es decir  $N \gg N'$ , el valor de  $p$  poblacional se sitúa con una probabilidad del 95% dentro del intervalo:

$$\left[ p_{max} - 1,96\sqrt{p(1-p)/N'}, p_{max} + 1,96\sqrt{p(1-p)/N'} \right]$$

siendo  $p_{max}$  el nivel de significación establecido (en nuestro caso,  $p < 0,05$ ) (Manly, 1998). Con el objetivo de corregir este error muestral, en lugar de escoger el valor umbral de  $p_{max} = 0,05$ , se tomó el caso más restrictivo que viene dado por:

$$p_{umbral} = p_{max} - 1,96\sqrt{p(1-p)/N'}$$

Por lo tanto, el umbral de significación de las correlaciones parciales vendrá determinado por el valor de  $r$  que ocupe el percentil  $p_{umbral}$  en la distribución de referencia. Por ejemplo, en una parcelación cortical compuesta por 599 regiones, las 8 permutaciones generarían  $8 \cdot \frac{n(n-1)}{2} = 1.432.808$  valores de  $r$  aleatorios, lo que llevaría asociado un error en la estimación poblacional de  $p_{err} = 3,6 \cdot 10^{-4}$  (para una significación  $p_{max} = 0,05$ ). De esta forma, el umbral de significación vendrá determinado por el valor de  $r$  que deje a la derecha de la distribución de referencia el 4,964% de todos los valores. Los falsos positivos derivados del número de comparaciones estadísticas realizadas se redujeron mediante la aplicación del método de *False Discovery Rate* (valor  $q < 0,1$ ) basado en permutaciones (Hastie *et al.*, 2001).

El mismo procedimiento se utilizó para establecer el umbral de significación de las conexiones estructurales (permutaciones de los datos de espesor cortical) y las conexiones funcionales (permutaciones de los datos de consumo de glucosa) de la corteza para cada una de las parcelaciones empleadas o para cada grupo de participantes, en función del objetivo experimental.

#### **4.5.3. Determinación de la conectividad estructural y funcional de la corteza cerebral**

La Teoría de Grafos permite establecer mapas de conectividad cortical atendiendo al conjunto de nodos (regiones) y aristas (conexiones significativas entre regiones) que forman el grafo. El modelado de la conectividad cortical está determinado por el tipo de grafo a utilizar: binario o

ponderado. En el caso de los *grafos binarios*, se utiliza un umbral que diferencia aquellos pares de regiones conectados de los no conectados, estableciendo por lo tanto un patrón de conexiones “todo o nada”. Por su parte, los *grafos ponderados* asignan un peso diferente a cada conexión, existiendo así distintos grados o fuerzas de conexión entre regiones. En el presente trabajo se utilizaron ambas aproximaciones, en función del objetivo experimental. A continuación, describiremos con más detalle el procedimiento de análisis seguido para establecer los mapas de conectividad cortical a partir de ambos tipos de grafos.

#### 4.5.3.1. Grafos binarios: Matriz de adyacencia y sparsity

En el contexto de los grafos binarios, el concepto de *sparsity* hace referencia al porcentaje de nodos conectados respecto al total de conexiones posibles. Este concepto se define matemáticamente como  $2K/n(n-1)$ , donde  $K$  representa el número total de aristas (conexiones) y  $n$  el número de nodos (regiones corticales) que integran el grafo. En el presente estudio se utilizó un amplio rango de *sparsities* para establecer el mapa de conexiones estructurales y funcionales de la corteza, evitando así el sesgo asociado a la elección arbitraria de un determinado *sparsity*. Por lo tanto, se aplicaron distintos umbrales a la matriz de correlación parcial, que supusieron la creación de un conjunto de matrices de adyacencia binarias, cada una con un *sparsity* específico.

El límite inferior de este rango de *sparsity* se estableció como la cantidad mínima de aristas necesarias para que el grafo permaneciera completamente conectado (sin ningún nodo aislado). Este límite, conocido como *sparsity teórico mínimo*, puede aproximarse de manera matemática como:

$$sparsity \gg \ln(n)/(n-1)$$

donde  $n$  representa el número de nodos (Bollabas, 1985; Zhu *et al.*, 2012). Sin embargo, esta fórmula no permite establecer de forma precisa el límite inferior del *sparsity*. Para resolver esta cuestión, este límite se computó en cada parcelación cortical mediante un incremento

progresivo del 0,1% de *sparsity*, comenzando en 0 y finalizando cuando todas las regiones del grafo estuvieran conectadas. Los análisis de topología cortical se realizaron a partir de este valor para aquellos *sparsities* entre 1% y 30%. No se consideraron valores superiores de *sparsity* porque en estos casos las propiedades topológicas se asemejan a las de los grafos aleatorios (Bassett *et al.*, 2008; Fan *et al.*, 2011), y porque además presentan un elevado porcentaje de conexiones no significativas en la mayoría de las 24 parcelaciones corticales consideradas en el presente estudio.

El *sparsity máximo significativo* se refiere a la máxima densidad de aristas que puede alcanzar la red cuando solo se consideran conexiones estadísticamente significativas (valor  $p < 0,05$  obtenido mediante el test de Monte Carlo). Para cada parcelación cortical también se estableció el *sparsity óptimo* (SO) como aquel *sparsity* que mostró valores de SW más altos. Esta aproximación permitió determinar las propiedades topológicas (estructurales y funcionales) de la corteza cerebral en el mejor de los escenarios posibles para cada escala de parcelación.

En grafos binarios, el grado de un nodo viene determinado por el número de aristas que lo conectan de manera directa con el resto de nodos. El histograma de los grados de todos los nodos de la red representa la distribución de conexiones o grados  $p(k)$  que muestra con qué frecuencia aparecen regiones (nodos) con un número  $k$  de conexiones (aristas). La distribución de conexiones es una de las cualidades que mejor caracterizan a una red compleja, ya que este factor condiciona su funcionalidad y su eficiencia (Albert & Barabasi, 2002). En el presente trabajo se analizó la distribución de las conexiones que integran el grafo en cada una de las escalas de parcelación utilizada. Para disminuir la variabilidad asociada a los distintos grados, se calculó la distribución de grados acumulada, en el que cada valor de la función es la suma de todos los valores posteriores:

$$p(k) = \sum_{k' \geq k} p(k')$$

De esta manera, el sumatorio sobre  $k'$  implica que el valor de  $p(k)$  se calcula como la suma de las frecuencias de aparición de todos los grados mayores o iguales que  $k$ .

La distribución de grados acumulada de una red compleja encaja normalmente en alguna de las siguientes categorías: escala-libre,  $p(k) \sim k^{-\alpha}$ ; decaimiento exponencial,  $p(k) \sim e^{-\alpha \cdot k}$ ; o ley exponencial truncada  $p(k) \sim k^{\alpha-1} \cdot e^{k/k_c}$ , donde  $\alpha$  representa el parámetro de ajuste y  $k_c$  describe un umbral de corte a partir del cual la función deja de decaer exponencialmente (Amaral *et al.*, 2000). Cada función de ajuste se asocia a distintas propiedades topológicas. En la escala-libre existe una gran diferencia entre nodos muy poco conectados y nodos extremadamente conectados que se conserva en todas las escalas de análisis. En el caso del decaimiento exponencial el incremento del grado a través de los nodos sigue una función mucho más suave, reduciéndose por lo tanto la diferencia del número de conexiones entre nodos. Finalmente, la ley exponencial truncada sigue un crecimiento suave del grado de los nodos hasta llegar a un punto de corte  $k_c$  a partir de cual se reduce aún más la presencia de nodos con un gran número de conexiones.

En el presente trabajo, se emplearon grafos binarios para evaluar las características topológicas de las conexiones estructurales de la corteza en función del tipo de parcelación empleada y el acoplamiento E-F característico de cada tipo de nodo, dado que estos grafos tienden a destacar las conexiones más fuertes y relevantes descartando las más débiles y espurias.

#### 4.5.3.2. Grafos ponderados: Matriz de pesos

El estudio de la conectividad cerebral mediante grafos ponderados permite asignar a cada conexión entre pares de regiones un peso en función de la fuerza de la relación existente entre ellas. Esta aproximación tiene la ventaja, respecto a los grafos binarios, de poder modelar pequeños cambios que podrían quedar enmascarados por el uso de un umbral de *sparsity*. En el presente estudio, hemos utilizado grafos ponderados para evaluar cómo cambian las propiedades topológicas de la corteza durante el continuum entre el envejecimiento normal y la

EA. Las seis matrices de correlaciones parciales resultantes (3 grupos de participantes  $\times$  2 modalidades de imagen) se transformaron en seis matrices de conectividad ponderadas mediante una normalización lineal que permitió la comparación entre grupos:

$$w_{ij} = \frac{r_{ij} - \min[r_{p<0,05}]}{\max[r_{p<0,05}] - \min[r_{p<0,05}]}$$

donde  $\{w_{ij}\} \in [0,1]$  revela la fuerza de la conexión entre el nodo  $i$  y el nodo  $j$ ;  $r_{ij}$  muestra el valor de correlación parcial entre la región  $i$  y  $j$ ; y  $\min[r_{p<0,05}]$  y  $\max[r_{p<0,05}]$  representan el valor mínimo y máximo de correlación parcial que alcanzó la significación estadística (valor  $p<0,05$  corregido por múltiples comparaciones), respectivamente, en las 6 combinaciones posibles del estudio. De esta manera, cada matriz de conexiones ponderadas consideró desconectados ( $w_{ij} = 0$ ) aquellos nodos con valores de correlación inferiores al umbral estadístico de significación (conexiones no significativas), mientras que al resto de conexiones significativas se les asignó un valor entre 0 y 1.

#### 4.6. Análisis topológico de la corteza cerebral

La mera visualización del grafo de conexiones estructurales y funcionales que se extrae de los análisis anteriores no permite determinar patrones específicos de conectividad asociados a cada parcelación cortical o a cada estadio del continuum envejecimiento normal-EA. Para extraer las propiedades topológicas de cada grafo cortical y comparar las diferencias entre grupos es necesario utilizar métricas que cuantifiquen aspectos concretos de la conectividad subyacente. Estas métricas proporcionan un índice general sobre el balance entre segregación e integración de la red cortical al completo (sea estructural o funcional). La relación existente entre segregación e integración en cada red determinará el nivel de SW así como su grado de eficiencia.

Por el contrario, estas métricas no aportan información específica sobre la conectividad que caracteriza a estructuras concretas de la corteza cerebral: hemisferios, módulos, lóbulos,

regiones, etc. Para describir el papel que juega cada uno de estos elementos en la organización topología de la corteza, es necesario recurrir tanto a medidas que cuantifiquen la conectividad interna/externa de cada elemento como a sus características nodales (centralidad, modularidad, robustez, etc.). A continuación, describiremos cada una de las métricas utilizadas en el presente trabajo, en función de las propiedades topológicas que evalúan y del tipo de grafo al que pueden ser aplicadas.

#### **4.6.1. Métricas de segregación e integración**

La capacidad de segregación e integración de la información que caracteriza a una red puede determinarse mediante métricas de SW diseñadas a tal efecto (Watts & Strogatz, 1998). Estas métricas presentan una formulación diferente en grafos binarios y ponderados, dada su distinta naturaleza. Además, el presente trabajo ha complementado la información de las métricas clásicas de SW (Watts & Strogatz, 1998) con medidas alternativas del balance entre segregación/integración propuestas en la literatura (Latora & Marchiori, 2001; Soffer & Vázquez, 2005; Ahnert *et al.*, 2007).

##### **4.6.1.1. Métricas de SW aplicadas a grafos binarios**

Las métricas de SW para grafos binarios se calcularon en cada una de las matrices de adyacencia obtenidas a partir de la binarización de la matriz de correlación parcial utilizando los *sparsities* mencionados previamente (ver apartado 4.5.3.1). En el presente estudio, como en la mayoría de trabajos publicados sobre topología cortical (Stam 2004; Achard *et al.*, 2006; Yao *et al.*, 2010; Seo *et al.*, 2013), la información sobre la conectividad local (segregación) se obtuvo a partir del coeficiente de *clustering* ( $C_p$ ):

$$C_p = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)}$$



mientras que la eficiencia de la conectividad entre regiones distantes (integración) se cuantificó mediante el *path length* ( $L_p$ ) (Watts & Strogatz, 1998):

$$L_p = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i \neq j}^n d_{ij}$$

donde  $E_i$  representa el número total de conexiones dentro del vecindario de la región  $i$ ;  $k_i$  es el número de vecinos de la región  $i$ ;  $n$  indica el número total de regiones; y  $d_{ij}$  muestra el camino más corto entre las regiones  $i$  y  $j$ . Las regiones vecinas de un nodo hacen referencia al conjunto de nodos a los que éste se conecta de manera directa mediante una arista.

El *coeficiente de clustering* ( $C_p$ ) no es la única métrica que permite extraer las propiedades locales de un grafo. Recientemente, se ha propuesto un índice alternativo de conectividad local que elimina la influencia del grado del nodo (Soffer & Vázquez, 2005). Mediante esta aproximación se evita el sesgo por el cual el  $C_p$  de un nodo decrece a medida que aumentan sus conexiones:

$$\tilde{C} = \frac{\sum_i t_i}{\sum_i \Omega_i}$$

donde  $t_i$  muestra el número de conexiones entre regiones vecinas del nodo  $i$ , y  $\Omega_i$  representa el número máximo de conexiones posibles entre los vecinos de  $i$  restringido por la suma de los grados de cada una de sus regiones vecinas. Este límite  $\Omega_i$  se define como:

$$\Omega_i = \left\lfloor \frac{1}{2} \sum_{\text{vecinos}} [\min(k_i, k_j) - 1] \right\rfloor$$

donde  $k_i$  representa el grado del nodo  $i$  y  $k_j$  muestra el grado de cada región vecina de  $i$  (Soffer & Vázquez, 2005). Ambas métricas de conectividad local ( $C_p$  y  $\tilde{C}$ ) cuantifican cuán densas son las conexiones dentro de un vecindario. Sin embargo, estas métricas no evalúan la eficiencia de la comunicación local. Para resolver esta limitación, Latora & Marchiori (2001) propusieron el índice de *eficiencia local* ( $E_{loc}$ ), que calcula el efecto que tiene la eliminación de

una región sobre la capacidad de las regiones vecinas para seguir transmitiendo información dentro del vecindario.  $E_{loc}$  se define como:

$$E_{loc} = \frac{1}{n} \sum_{i \notin G} E_{glob}(G_i)$$

donde  $n$  representa el número de regiones,  $G_i$  es el subgrafo que únicamente contiene las regiones vecinas del nodo  $i$  y  $E_{glob}$  revela la *eficiencia global* de la red. La *eficiencia global* se define como la capacidad de la red para transmitir información de forma distribuida, es decir, para integrar la información procesada en los diferentes clusters locales (Latora & Marchiori, 2001; Newman, 2003). Su expresión matemática viene dada por:

$$E_{glob} = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{\substack{i,j \in G \\ i \neq j}} \frac{1}{d_{ij}}$$

donde  $n$  es el número total de regiones y  $d_{ij}$  representa el camino más corto entre las regiones  $i$  y  $j$ .

Todas las métricas descritas hasta ahora están influenciadas por características intrínsecas de la propia red como el número de regiones, el número de conexiones y la distribución de grados. Para contrarrestar estos efectos, se generaron 100 redes aleatorias utilizando el procedimiento de recableado descrito por Maslov & Sneppen (2002). Este algoritmo genera una red aleatoria utilizando el mismo número de regiones, mismo grado medio (número medio de conexiones de todas las regiones que componen la red) y una distribución de grados igual a la que posee la red real construida a partir de los datos no aleatorizados. De esta manera, las propiedades de SW derivadas de cada métrica y parcelación cortical evaluada se dividieron por el valor promedio de las métricas obtenidas en las 100 redes aleatorias. Esto condujo a un *coeficiente de clustering normalizado*:

$$\gamma_g = C_p / C_{rand} \gg 1$$

y a un *path length* normalizado:

$$\lambda_g = L_p / L_{rand} \approx 1$$

donde  $C_p$  representa el *coeficiente de clustering* de la red real;  $C_{rand}$  es el *coeficiente de clustering* promedio de las redes recableadas aleatoriamente;  $L_p$  es el *path length* de la red real; y  $L_{rand}$  es el *path length* de las redes recableadas (Watts & Strogatz, 1998). Ambos coeficientes se integran en la métrica:

$$\sigma = \gamma_g / \lambda_g$$

que determina el nivel de SW que posee la red (Watts & Strogatz, 1998). De manera análoga, el *coeficiente de clustering* propuesto por Soffer & Vázquez (2005) también fue normalizado a partir de la estimación de la métrica en las 100 redes aleatorias:

$$\tilde{\gamma}_g = \tilde{C} / C_{rand} \gg 1$$

resultando en una métrica de SW alternativa:

$$\tilde{\sigma} = \tilde{\gamma}_g / \lambda_g$$

Los descriptores de eficiencia local y global también se normalizaron y combinaron para obtener una única medida escalar de eficiencia de la red:

$$E_{lg} = E_{loc} \cdot E_{glob}$$

Este índice refleja tanto los incrementos de eficiencia local como los cambios en la eficiencia global que se desvían de su valor habitual (cercano a uno), de forma similar a lo expresado con  $\sigma$  y  $\tilde{\sigma}$ .

En resumen, para comparar las propiedades de SW que se derivan de las diferentes parcelaciones corticales o que caracterizan a los diferentes estadios del continuum entre envejecimiento normal y EA, se requieren métricas que permitan evaluar la capacidad de la red

para procesar información de manera local y segregada ( $C_p$ ,  $\tilde{C}$  y  $E_{loc}$ ) así como su facilidad para integrar dicha información entre regiones distantes ( $1/L_p$  y  $E_{glob}$ ).

#### 4.6.1.2. Métricas de SW aplicadas a grafos ponderados

En grafos ponderados, la estimación de la densidad de conexiones locales no se establece a partir de la densidad de conexiones de las regiones vecinas, dado que al no existir conexiones todo o nada, el concepto de regiones vecinas desaparece. En su lugar, el *coeficiente de clustering* de un nodo  $i$  cuantifica el número y la fuerza de los triángulos de los que forma parte el nodo (Ahnert *et al.*, 2007):

$$C_i^w = \frac{\sum_{j,k} w_{ij} \cdot w_{jk} \cdot w_{ik}}{\sum_{j,k} w_{ij} \cdot w_{ik}}$$

donde  $C_i^w$  muestra el *coeficiente de clustering* del nodo  $i$ ; y los términos  $w_{ij}$ ,  $w_{jk}$ ,  $w_{ik}$ , representan la fuerza de la conexión entre los nodos  $ij$ ,  $jk$ , e  $ik$ , respectivamente. El *coeficiente de clustering* de la red resulta de promediar los coeficientes de clustering de cada nodo:

$$C_p^w = \frac{1}{N} \sum_i C_i^w$$

Por otra parte, el cálculo del *path length* se obtiene considerando que la distancia topológica entre regiones es menor cuanto mayor sea la fuerza de la conexión entre ellas (Latora & Marchiori, 2001):

$$L_p^w = \frac{1}{\frac{1}{N(N-1)} \sum_{ij} 1/w_{ij}}$$

donde  $L_p^w$  representa el *path length* de la red,  $N$  muestra el número de regiones y  $w_{ij}$  refleja la fuerza de la conexión entre las regiones  $i$  y  $j$ .

Como medida complementaria, se estimó la fuerza de las conexiones entrantes y salientes en cada uno de los lóbulos de la corteza (frontal, central, parietal, temporal, occipital y límbico):

$$S_l = \frac{1}{2} \sum_{ij} w_{ij}$$

donde  $S_l$  representa la suma de los pesos del lóbulo  $l$  divididos en cuatro categorías:

- (i)  $S_l^{in}$  considera sólo las conexiones que no abandonan el lóbulo  $l$ ;
- (ii)  $S_l^{intraH}$  cuantifica las conexiones que se originan en  $l$  pero que abandonan el lóbulo hacia cualquier otro lóbulo del mismo hemisferio;
- (iii)  $S_l^{interH}$  incluye las conexiones que van desde el lóbulo  $l$  hasta el hemisferio contrario;
- (iv)  $S_l^{in/out}$  evalúa la preferencia del lóbulo  $l$  por sus conexiones internas respecto a las conexiones que lo abandonan:

$$S_l^{in/out} = S_l^{in} / (S_l^{intraH} + S_l^{interH})$$

Todas las métricas  $S_l$  se promediaron para el hemisferio izquierdo y derecho por separado.

El cociente entre conectividad interna/externa de la red completa ( $S_p^{in/out}$ ) se calculó como el promedio  $S_l^{in/out}$  de todos los lóbulos:

$$S_p^{in/out} = \frac{1}{6} \sum_l S_l^{in/out}$$

La longitud de cableado refleja el coste energético y material de la configuración de la red. Este parámetro se evaluó mediante la métrica *Outreach* ( $O_p^w$ ) que muestra la tendencia de la red a conectar regiones distantes con pesos altos:

$$O_p^w = \frac{1}{N} \sum_{ij} w_{ij} \cdot d_{ij}$$

donde  $N$  es el número de regiones,  $w_{ij}$  el peso de la conexiones entre la regiones  $i$  y  $j$ , y  $d_{ij}$  representa la distancia Euclidea<sup>2</sup> entre los centroides de la regiones  $i$  y  $j$ .

La proporción entre conexiones intra/inter hemisféricas ( $IH_p^w$ ) se definió como el porcentaje de conexiones dentro de cada hemisferio respecto a aquellas que conectan con el otro hemisferio:

$$IH_p^w = \frac{\sum intra(i,j) \cdot w_{ij}}{\sum inter(i,j) \cdot w_{ij}}$$

donde  $intra(i,j)$  muestra un valor de 1 si las regiones  $i$  y  $j$  se localizan en el mismo hemisferio y presentan un valor de 0 en caso que cada una de estas dos regiones se encuentren en hemisferios corticales diferentes. De manera inversa,  $inter(i,j)$  es igual a 1 si las regiones  $i$  y  $j$  pertenecen a diferentes hemisferios.

Al igual que ocurre con los grafos binarios, todas las métricas aplicadas a grafos ponderados se ven afectadas por las características intrínsecas de la red (e.g., el número de nodos y el peso total de las conexiones de la red). Para contrarrestar este efecto, las métricas fueron calculadas a partir de 100 redes aleatorias con el mismo número de nodos y conjunto de pesos. Las redes aleatorias se calcularon utilizando el mismo procedimiento de recableado mencionado anteriormente (Maslov & Sneppen, 2002), que en los grafos ponderados equivale a permutar todos los pesos de la red. En este caso, el proceso preserva los nodos y la suma total de pesos pero no la distribución de grados. Finalmente, todas las métricas ponderadas ( $C_p^w$ ,  $L_p^w$ ,  $S_l$ ,  $O_p^w$  y  $IH_p^w$ ) fueron normalizadas dividiendo el valor asociado a la red real por el promedio obtenido en las 100 redes recableadas aleatoriamente.

---

<sup>2</sup> La distancia Euclidea entre dos regiones corticales se definió como la raíz de las sumas al cuadrado de las diferencias de las coordenadas Talairach de ambas regiones.

#### 4.6.2. Caracterización de la longitud de las conexiones de la red

Las propiedades topológicas descritas hasta el momento no tienen en cuenta la distancia existente entre dos regiones conectadas (con excepción de la métrica *Outreach*). Sin embargo, a nivel fisiológico las conexiones cortico-corticales de largo alcance muestran un mayor coste energético y material, al mismo tiempo que son más vulnerables ante fenómenos neurodegenerativos como la EA (Liu *et al.*, 2014). Por lo tanto, los cambios en la longitud de estas conexiones podrían causar parte de las alteraciones topológicas corticales asociadas a los diferentes estadios del continuum entre envejecimiento normal y EA. Para evaluar esta hipótesis, se estudió cómo fluctuaba la suma de las correlaciones parciales significativas en función de la distancia Euclídea entre regiones (en intervalos de 20 mm). Este cálculo permitió analizar cómo cambian la longitud de las conexiones (cuantificadas mediante los valores de correlación) en los grupos control, DCLa y EA.

La distancia interregional se calculó como la distancia Euclídea existente entre los centroides de cada región, que fueron determinados a partir del valor medio de las coordenadas Talairach de todos los vóxeles incluidos en cada región (Honey *et al.*, 2009). Las distancias interhemisféricas se estimaron suponiendo que estas conexiones pasarían a través del cuerpo calloso:

$$InterDist(x,y) = \|x - CC\|^2 + \|y - CC\|^2$$

donde  $InterDist(x,y)$  refleja la distancia interhemisférica entre una región localizada en las coordenadas  $x$  del hemisferio izquierdo y otra región localizada en las coordenadas  $y$  del hemisferio derecho, mientras que  $CC$  corresponde a las coordenadas del centroide del cuerpo calloso.

El análisis de la relación directa que existe entre conectividad y distancia entre regiones no considera el patrón de comunicación específico asociado a la división en hemisferios cerebrales. En este sentido, trabajos previos han descrito que las conexiones estructurales y funcionales entre regiones bilaterales son de especial relevancia para el procesamiento de la

información (Northam *et al.*, 2012; Owen *et al.*, 2013a). Con el objetivo de evaluar el grado de conectividad entre hemisferios, hemos analizado la distribución de conexiones en función de la distancia entre regiones homólogas de diferentes hemisferios corticales. De esta manera, es posible determinar si la conectividad entre regiones homólogas de ambos hemisferios se ve alterada durante el continuum envejecimiento normal-EA.

#### **4.6.3. Estimación de la centralidad y la modularidad**

La centralidad revela la importancia de un nodo dentro de la red (Langer *et al.*, 2012). Esta propiedad puede evaluarse mediante distintas métricas que describen diferentes propiedades de los *hubs* (nodos con elevada centralidad). La estimación más simple de centralidad en la red binaria viene dada por el grado del nodo ( $D_i$ ), que representa la suma total de las conexiones de cada región.

En el presente trabajo dividimos los hubs en cuatro categorías (Figura 2C). Los *hubs locales directos* se definieron como aquellas regiones cuyo número de conexiones cortas (inferiores a 30 mm) fue superior a la media más la desviación estándar. Los *hubs globales directos* se calcularon de manera similar para las conexiones superiores a 30 mm (Figura 2D). Se estableció el límite de 30 mm como frontera local/global debido a que esta es la longitud máxima de las fibras U que conectan regiones adyacentes de la corteza cerebral (Schüz & Braitenberg, 2002). De esta manera, se asume que la conectividad de los hubs locales depende fundamentalmente de las fibras U mientras que la conectividad de los hubs globales depende en mayor medida de la presencia de fibras de asociación de largo alcance. Por último, se consideraron como *hubs indirectos* aquellas regiones corticales que poseían la mayor cantidad de caminos indirectos. Dos nodos A y B están conectados por un camino indirecto si no existe una conexión directa entre ellos, aunque ambos están conectados a un tercer nodo C (existiendo por lo tanto un camino indirecto de longitud dos, desde A a C y desde C a B). Dado que cada *sparsity* define una red específica y que los hubs no necesariamente se mantienen a través de todos los *sparsities*, definimos la probabilidad del *hub* como el número de *sparsities*



en los cuales la región ha alcanzado la condición de *hub* (grado del nodo mayor que la media + desviación estándar) dividido entre el número de sparsities totales.

Sin embargo, la definición de *hub* basada en el grado del nodo no considera la relevancia que puede tener una región dentro de la red como posible estación de relevo (Zhang *et al.*, 2011), aspecto que sí es cuantificado por la métrica *betweenness*. El *betweenness* ( $B_i$ ) de un nodo  $i$  se define como el número de caminos cortos entre pares de nodos de la red que pasan por el nodo  $i$  (Freeman, 1977). El *betweenness* normalizado se computó con el paquete MatlabBGL ([http://www.stanford.edu/~dgleich/programs/matlab\\_bgl/](http://www.stanford.edu/~dgleich/programs/matlab_bgl/)) mediante la fórmula:

$$b_i = B_i / |B|$$

donde  $b_i$  es el *betweenness* normalizado del nodo  $i$ ,  $B_i$  es el *betweenness* original del nodo  $i$ , y  $|B|$  es el *betweenness* promedio de la red (He *et al.*, 2008).

En el cerebro humano las conexiones no se reparten de manera homogénea por todo el manto neocortical. Existen conjuntos de regiones que comparten un gran número de conexiones entre sí pero que conectan con un número muy reducido de regiones fuera de su conjunto. Estos conjuntos constituyen los *módulos* o comunidades de la red y representan un aspecto fundamental de la organización cortical que se relaciona con el procesamiento especializado de la información. Con el objetivo de determinar cómo la conectividad cortical forma módulos a partir de los distintos nodos de la red binaria, se aplicó un procedimiento de clustering jerárquico (Ferrarini *et al.*, 2009). Este procedimiento agrupa los nodos en un dendograma utilizando como función distancia el coeficiente de clustering ( $\tilde{C}$ ) propuesto por Soffer & Vázquez (2005). Concretamente, la distancia de agrupación entre dos nodos se definió como:

$$d_{A,B} = 1 - \text{clus}(A, B)$$

donde  $\text{clus}(A, B)$  es el  $\tilde{C}$  para un par de nodos  $(A, B)$ , calculado como el  $\tilde{C}$  de un nodo auxiliar  $H$  supuestamente conectado al nodo  $A$ , al nodo  $B$  y a todos los vecinos directos de ambos. Cuanto mayor sea el número de conexiones entre los vecinos de  $A$  y  $B$ , mayor será la

probabilidad de ser incluidos dentro del mismo módulo por el procedimiento de clustering jerárquico. Esta estimación de modularidad considera la posibilidad de que los módulos estén solapados y ha demostrado ser más específica que otras aproximaciones a la hora de determinar clusters integrados en la red cerebral (Ferrarini *et al.*, 2009).

Las métricas de centralidad y modularidad descritas hasta ahora son aplicables exclusivamente a redes binarias. Para cuantificar la centralidad de un nodo en la red ponderada es necesario considerar no sólo el número de conexiones sino también sus pesos asociados. Así, el grado de un nodo  $i$  en la red ponderada se define como:

$$k_i = \sum_j w_{ij}$$

donde  $w_{ij}$  representa el peso de la conexiones entre las regiones  $i$  y  $j$ .

Al igual que con la red binaria, los *hubs* se dividieron en *locales* (regiones con un número de conexiones locales mayor que la media +1,5 veces la desviación estándar) y hubs globales (regiones con un número de conexiones globales mayor que la media +1,5 veces la desviación estándar). De manera análoga a como se hizo con redes binarias, la frontera entre conexión local y global se estableció en 30 mm. En este caso, los criterios para establecer un *hub* fueron más restrictivos que en los grafos binarios dada la mayor variabilidad entre los grados de los nodos al no binarizarse los pesos.

En grafos ponderados, la organización modular se determina a partir del número de conexiones entre regiones de cada módulo considerando además la fuerza de la conectividad existente entre ellas. Para explorar la subdivisión en módulos de la red ponderada, calculamos el índice de modularidad ( $Q_i$ ) para cada nodo según el criterio de Leicht & Newman (Newman, 2004):

$$Q_i = \frac{1}{w_{net}} \sum_j \left[ w_{ij} - \frac{k_i \cdot k_j}{w_{net}} \right] \delta(c_i, c_j)$$

donde  $w_{net}$  representa la suma de todos los pesos de la red;  $k_i$  y  $k_j$  corresponden al grado de los nodos  $i$  y  $j$  respectivamente;  $\delta(c_i, c_j)$  es la delta de Kronecker que vale 1 cuando  $c_i$  y  $c_j$  son iguales y 0 en caso contrario; y  $c_i$  y  $c_j$  son las comunidades a las que pertenecen los nodos  $i$  y  $j$  respectivamente. Los nodos que muestran un  $Q_i$  mayor que la media +1,5 veces la desviación estándar se consideraron nodos modulares. Gracias a la subdivisión de la red en módulos, fue posible asignar un papel específico a cada región cortical conforme a su preferencia por las conexiones intramodulares respecto a las intermodulares. En este sentido, el *coeficiente de participación* de un nodo cuantifica la proporción de aristas existentes entre el propio nodo y los nodos que están fuera de su módulo:

$$p_i = 1 - \sum_{s=1}^{N_M} \left( \frac{k_{c_i}}{k_i} \right)^2$$

donde  $N_M$  es el número de módulos identificados;  $k_i$  es el grado del nodo  $i$ ; y  $k_{c_i}$  representa el número de aristas del nodo  $i$ -ésimo que conectan nodos dentro del módulo  $c_i$ . Los hubs con un  $p_i$  inferior a la media fueron definidos como *hubs provinciales* dado que mostraron una mayor cantidad de conexiones intramodulares. Si, por el contrario, el coeficiente de participación de un nodo es superior a la media, el hub tiene una proporción sustancial de aristas que comunican distintos módulos, definiéndose en ese caso como *hub conector*.

#### 4.6.4. Evaluación de la resistencia de la red cortical

La resistencia de una red muestra su vulnerabilidad frente a ataques aleatorios o dirigidos. En el presente trabajo se investigó la robustez de las redes corticales estructurales y funcionales ante la eliminación de distintos tipos de *hubs* (locales directos, locales indirectos, globales directos o globales indirectos). Para cada nivel de *sparsity* (desde 1 hasta 20%), los *hubs* se eliminaron uno a uno en orden de grado decreciente. Tras cada eliminación, se recalculó la red cortical y se estimó su vulnerabilidad asociada. La vulnerabilidad se definió como 1 menos la longitud del componente conectado de mayor longitud ( $lc$ ). Este componente  $lc$  se estableció a

partir del conjunto de nodos de la red que mostraba un mayor número de nodos conectados tras el ataque. La relación entre las dos variables independientes (*sparsity* y número de *hubs* eliminados) y la variable dependiente (vulnerabilidad) se representó en una gráfica 3D cuyo volumen representa la debilidad de la red:

$$volumen = \sum_{ha} \sum_{sp} 1 - lc(ha, sp)$$

donde *ha* representa la proporción de hubs atacados; *sp* es el *sparsity* al que se realiza el ataque; y *lc* es la función que devuelve la longitud del componente más largo. Un mayor volumen está asociado con una mayor vulnerabilidad de la red.

#### **4.6.5. Estimación del acoplamiento Estructural-Funcional (E-F)**

El nivel de acoplamiento E-F se estableció a partir del valor de correlación de Pearson existente entre la matriz de correlación parcial de espesor cortical (conectividad estructural) y la matriz de correlación parcial de consumo de glucosa (conectividad funcional) (Honey *et al.*, 2009; van den Heuvel *et al.*, 2009a; Hagmann *et al.*, 2010; Skudlarski *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011). El acoplamiento E-F se calculó además para distintas escalas espaciales (local vs. global) y tipos de conexiones (directas vs. indirectas). La separación de las conexiones de la red en locales (regiones separadas por menos de 30 mm) y globales (regiones separadas por más de 30 mm) permite analizar por separado la contribución específica de las conexiones de corto y largo alcance al acoplamiento E-F. En el cálculo del acoplamiento E-F directo, el conjunto de pares de valores *r* estructurales y funcionales se restringió a aquellas correlaciones existentes entre regiones directamente conectadas entre sí. Por el contrario, el acoplamiento E-F indirecto se calculó entre regiones que, aunque no tenían una conexión directa entre ellas, sí estaban conectadas indirectamente a través de una tercera región, de manera que existía una conexión desde el origen hasta la región auxiliar y desde la región auxiliar hasta el destino. La fuerza de la conexión a través de caminos indirectos se cuantificó como la suma de los caminos multiplicativos de todas las posibles rutas indirectas (Honey *et al.*, 2009):

$$indirect\ CS_{ij} = \sum_{\substack{i \neq k \\ j \neq k}} r_{ik} \cdot r_{kj}$$

donde  $indirect\ CS_{ij}$  representa la fuerza de la conexión indirecta entre las regiones  $i$  y  $j$ ;  $r_{ik}$  es la correlación parcial entre la región  $i$  y la región auxiliar  $k$ ; y  $r_{kj}$  es la correlación parcial entre la región auxiliar  $k$  y la región  $j$ . Mediante un análisis de regresión lineal se eliminó el efecto que la distancia Euclídea interregional pudiera ejercer sobre los valores de correlación parcial (Honey *et al.*, 2009).

Además del papel potencial que pudieran jugar los distintos tipos de conexiones en el acoplamiento E-F, características nodales como la centralidad y la modularidad podrían también contribuir de manera desigual a la topología cortical emergente. Por esta razón, las distintas variantes de acoplamiento E-F (local directo, global directo, local indirecto y global indirecto) se evaluaron por separado considerando cuatro escenarios diferentes: (i) todos los nodos de la red, (ii) nodos con un alto grado, (iii) nodos con un alto *betweenness*, y (iv) nodos con una alta modularidad. Estos análisis se realizaron para un amplio rango de *sparsities* (desde la primera red conectada hasta el 20%). La significación estadística se determinó mediante un test de permutaciones no paramétrico ( $p < 0,05$ ). Para ello, se calculó el acoplamiento E-F con los valores  $r$  permutados dentro de cada red ( $n=10.000$ ). El percentil 95% de la distribución con los 10.000 valores de acoplamiento E-F aleatorizados se utilizó como umbral estadístico para aceptar o rechazar la hipótesis nula de que los valores de acoplamiento E-F reales eran iguales a 0.

Para evaluar las diferencias existentes entre los distintos atributos de los nodos (red completa, grado del nodo, *betweenness*, y nodos modulares) se aplicó un procedimiento de aleatorización manteniendo constante el número de valores  $r$  utilizados en la estimación del acoplamiento E-F aleatorizado. Para ello, el acoplamiento E-F se calculó en 10.000 subconjuntos de pares de valores  $r$  aleatoriamente escogidos para cada atributo nodal y *sparsity*. A continuación, se estimaron las diferencias entre el acoplamiento real de cada atributo mediante un estadístico  $t$

para muestras independientes a través del *sparsity*. Finalmente, la significación estadística de las diferencias de acoplamiento entre atributos se estableció mediante un test de permutaciones. Concretamente, el acoplamiento E-F se permutó 10.000 veces entre pares de condiciones (red completa vs. grado del nodo, red completa vs. *betweenness*, red completa vs. nodos modulares, grado del nodo vs. *betweenness*, grado del nodo vs. nodos modulares, *betweenness* vs. nodos modulares). Para cada una de las permutaciones realizadas en cada par de condiciones, se calculó el estadístico *t* en cada *sparsity* y se seleccionó el valor más alto de entre todos los *sparsities*. El percentil 95% de esta distribución aleatorizada de valores máximos de estadísticos *t* se utilizó como umbral para aceptar o rechazar la hipótesis de que no existían diferencias de acoplamiento entre los atributos de los nodos. Este procedimiento permitió controlar la tasa de error *familywise* (Maris, 2004).

#### **4.6.6. Diferencias estadísticas entre la topología cortical de controles, DCLa y EA**

Entre los objetivos del presente trabajo está el determinar si los diferentes estadios que forman el continuum entre envejecimiento normal y EA alteran de forma significativa las propiedades topológicas de la conectividad cortical (Figura 2E). Para evaluar estadísticamente esta hipótesis, cada sujeto fue aleatoriamente reasignado a uno de los dos grupos (controles vs. DCLa, DCLa vs. AD y controles vs. AD) en cada modalidad de imagen (RM y PET-FDG). Las propiedades topológicas y conectividad hemisférica se calcularon en ambos grupos aleatorizados para cada una de las 150 permutaciones realizadas. Para construir la distribución de referencia se calcularon las diferencias entre las métricas de grafos ponderados en todos los pares de permutaciones posibles:

$$150 \cdot \frac{150-1}{2} = 11.175 \text{ pares de permutaciones}$$

Como umbral de significación se estableció el percentil 95% de la distribución de referencia, creada con las 11.175 diferencias entre métricas. Este umbral sirvió para determinar si se mantiene o se rechaza la hipótesis nula de que no existen diferencias significativas en los

valores de las métricas entre cada par de grupos. En el caso concreto de las comparaciones intra/interhemisféricas, la estimación de las diferencias de conectividad para un amplio rango de distancias (desde 20 mm hasta 200 mm en intervalos de 20 mm) supone la realización de 10 contrastes estadísticos de manera simultánea, lo que inevitablemente conduce a un elevado número de comparaciones estadísticas. Para contrarrestar este problema, aplicamos un procedimiento de corrección de múltiples comparaciones basado en el uso de una distribución común de referencia más restrictiva. Esta distribución común se construyó a partir de la mayor diferencia entre las métricas de los 10 rangos de distancias considerados para cada una de las permutaciones. El percentil 95% de estos 11.175 valores máximos de diferencia entre métricas representa un umbral más restrictivo que permite controlar la tasa de error *familywise* (Maris, 2004).





## ***5. RESULTADOS***

---



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra

La Tabla 1 contiene las características demográficas y clínicas de los 3 grupos de sujetos que participaron en el estudio. Los grupos que componen la muestra difirieron significativamente en edad ( $F_{2,84} = 5,2$ ;  $p = 0,007$ ), siendo los pacientes con EA mayores que los controles ( $p = 0,006$ ). Sin embargo, la muestra fue estadísticamente homogénea en cuanto al género y a los años de escolarización.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de la muestra del estudio.

	Control (N=29)	DCLa (N=29)	EA (N=29)
Edad (años)	66,6 ± 5	70,2 ± 6,6	71,8 ± 7 <sup>b*</sup>
Género (H / M)	13 / 16	19 / 10	14 / 15
Escolarización (años)	7,3 ± 4,2	6,9 ± 5,4	6,3 ± 4,3
CDR	0	0,5	1
MMSE	28,4 ± 1,3	26,9 ± 2,4 <sup>c**</sup>	22 ± 3,6 <sup>b**</sup>
Memoria inmediata	14,1 ± 3 <sup>a**</sup>	9,0 ± 2,6 <sup>c*</sup>	7,0 ± 3,3 <sup>b**</sup>
Memoria demorada	13,1 ± 2,7 <sup>a**</sup>	5,6 ± 3,3 <sup>c**</sup>	1,3 ± 3,1 <sup>b**</sup>

Nota: A excepción del género y del CDR, los resultados corresponden a la media ± desviación estándar. H / M: hombre / mujer. DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico; EA: Enfermedad de Alzheimer leve; MMSE: Mini Examen Cognoscitivo; CDR: Escala de Demencia Clínica, donde 0 refleja ausencia de demencia; 0,5 demencia cuestionable; y 1 demencia leve. <sup>a</sup> Controles > DCLa; <sup>b</sup> Controles > EA; <sup>c</sup> DCLa > EA. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 10^{-5}$

Como era de esperar, los tres grupos difirieron en nivel cognitivo. Así, la función cognitiva global, derivada de las puntuaciones del MMSE, fue significativamente diferente entre grupos ( $F_{2,84} = 47,1$ ;  $p < 10^{-5}$ ), encontrándose más deteriorada en los pacientes con EA que en los controles ( $p < 10^{-6}$ ) o en el grupo con DCLa ( $p < 10^{-6}$ ). Tanto la memoria inmediata ( $F_{2,84} = 43,6$ ;  $p < 10^{-6}$ ) como la demorada ( $F_{2,84} = 108,8$ ;  $p < 10^{-6}$ ) mostraron valores significativamente diferentes en el continuum envejecimiento normal-EA. En este sentido, las puntuaciones de

memoria inmediata mostró estar más conservada en controles que en los otros dos grupos ( $p < 10^{-6}$ ), y en sujetos con DCLa que en pacientes con EA ( $p = 0,03$ ). De la misma forma, los controles mostraron una mejor ejecución en la prueba de recuerdo demorado que los otros dos grupos ( $p < 10^{-6}$ ), al mismo tiempo que el grupo con EA mostró un mayor deterioro de la memoria demorada que los individuos con DCLa ( $p < 10^{-5}$ ).

## 5.2. Efectos de la escala de parcelación y del *sparsity* sobre la topología de la red cortical estructural

Para evaluar el impacto de la escala de parcelación sobre las propiedades topológicas de la corteza cerebral, el atlas de Desikan-Killiany (Desikan *et al.*, 2006) se subdividió repetidas veces hasta crear 23 esquemas de parcelación cortical diferentes, cada uno conteniendo áreas de parcelas similares que variaron entre 100 y 1600 mm<sup>2</sup>. El número de regiones en cada parcelación osciló entre un mínimo de 66 (atlas de Desikan-Killiany) y un máximo de 1494 (esquema cortical con mayor resolución). La Tabla 2 muestra los atributos topológicos de cada una de las 24 parcelaciones corticales empleadas en el presente trabajo. En particular, para cada parcelación utilizada se incluyó (i) el número de regiones en que se dividió la corteza (# áreas); (ii) el tamaño de cada una de las regiones (área en mm<sup>2</sup>); (iii) densidad mínima de conexiones requerida para que la red no muestre ninguna región aislada, y computada mediante la fórmula  $[\ln(n)/(n-1)]$  (*sparsity* teórico mínimo); (iv) densidad mínima de conexiones requerida para que la red no muestre ninguna región aislada, y computada a partir del mapa de conectividad de la red real (*sparsity* empírico mínimo); (v) densidad máxima de conexiones estadísticamente significativas (*sparsity* máximo significativo); (vi) *sparsity* con el cual la métrica  $\sigma$  presenta su valor más alto (*sparsity* óptimo  $\sigma$ ); y (vii) *sparsity* con el cual la métrica  $E_{lg}$  presenta su valor más alto (*sparsity* óptimo  $E_{lg}$ ).

**Tabla 2.** Propiedades *small-world* de la red estructural para cada uno de los esquemas de parcelación utilizados.

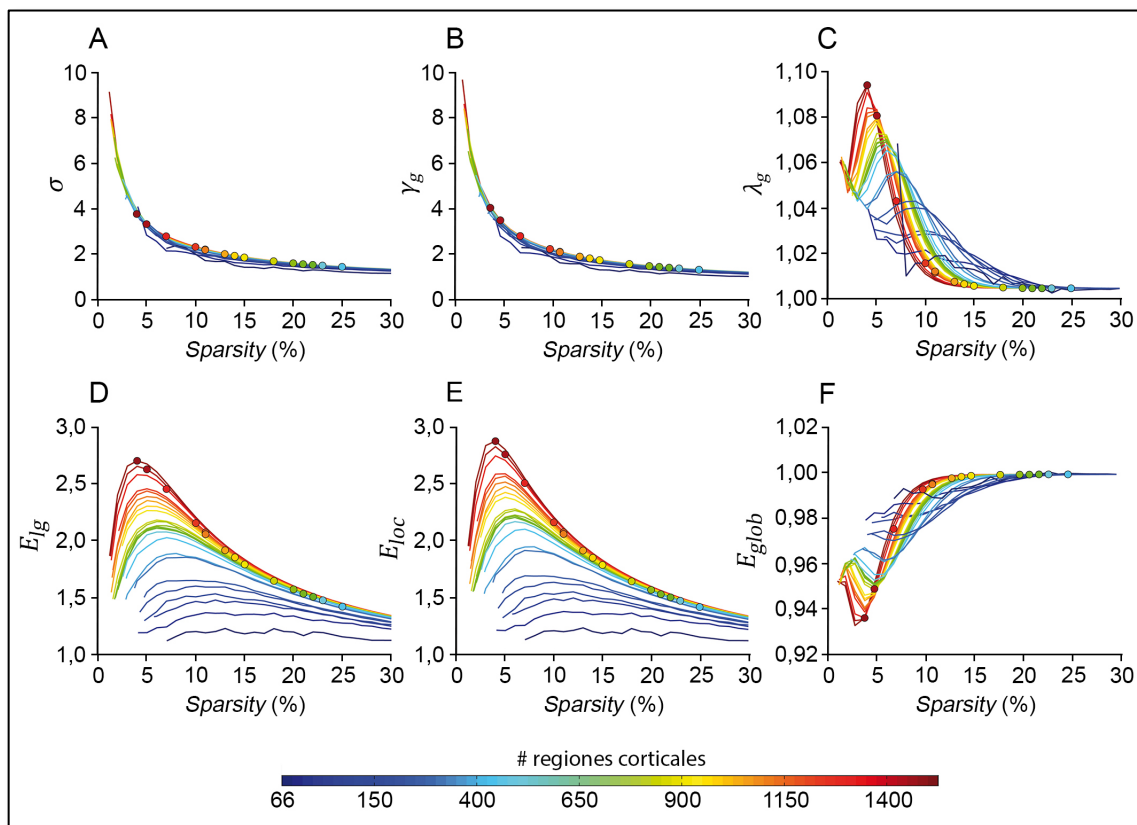
# áreas	Área (mm <sup>2</sup> )	Sparsity teórico mínimo	Sparsity empírico mínimo	Sparsity máximo significativo	Sparsity óptimo $\sigma$	Sparsity óptimo $E_{lg}$
66	variable	6,45	7,13	50	8,01 (2,38)	13 (1,23)
108	1600	4,38	4,10	47	4,10 (4,09)	11 (1,37)
136	1200	3,64	5,73	45	5,73 (3,03)	12 (1,48)
157	1000	3,24	4,74	45	4,74 (3,31)	12 (1,53)
198	800	2,68	4,27	42	4,27 (3,54)	10 (1,60)
229	660	2,38	4,72	40	5,00 (3,41)	7 (1,65)
347	431	1,69	3,74	33	4,00 (3,84)	7 (1,85)
376	400	1,58	2,85	31	3,00 (4,58)	8 (1,89)
496	300	1,25	2,88	25	2,88 (4,60)	7 (2,03)
541	275	1,17	2,55	23	2,55 (5,30)	6 (2,08)
571	262	1,11	2,04	22	2,04 (6,27)	6 (2,11)
599	250	1,07	1,70	21	1,69 (7,14)	6 (2,12)
625	240	1,03	1,78	20	1,78 (6,25)	6 (2,13)
644	231	1,01	2,03	20	2,03 (5,99)	6 (2,17)
676	222	0,97	1,52	18	1,52 (7,60)	6 (2,18)
808	185	0,83	2,46	15	2,46 (5,32)	5 (2,26)
849	177	0,80	2,46	14	2,46 (5,39)	5 (2,30)
879	170	0,77	1,36	13	1,36 (7,94)	5 (2,35)
951	157	0,72	1,44	11	1,44 (7,85)	5 (2,39)
990	151	0,70	1,53	11	1,53 (7,49)	5 (2,44)
1031	145	0,67	2,12	10	2,12 (6,12)	5 (2,46)
1243	120	0,57	1,36	7	1,36 (8,16)	4 (2,58)
1357	110	0,53	1,28	5	1,28 (8,82)	4 (2,65)
1494	100	0,49	1,19	4	1,19 (9,14)	4 (2,70)

Nota: El esquema cortical de 66 regiones corresponde al atlas de Desikan-Killiany (Desikan *et al.*, 2006).  $\sigma$ : métrica de *small-world* resultante de dividir el coeficiente de *clustering* normalizado por el *path length* normalizado (ver apartado 4.6.1.1).  $E_{lg}$ : métrica de *small-world* que mide la eficiencia de la red multiplicando el índice de eficiencia local por el de eficiencia global (ver apartado 4.6.1.1).

El *sparsity* empírico mínimo fue superior al teórico para todas las parcelaciones, con excepción de la parcelación integrada por 108 regiones. Las propiedades de SW de las diferentes parcelaciones alcanzaron su máximo para diferentes valores de *sparsity* (*sparsity* óptimo) en función de la métrica utilizada ( $\sigma$  y  $E_{lg}$ ). No obstante, ambas métricas pusieron de manifiesto una disminución del *sparsity* óptimo conforme incrementó la resolución de la parcelación, alcanzándose siempre las máximas propiedades de SW para valores de *sparsity* inferiores al 14%. El *sparsity* óptimo fue, para todas las escalas de parcelación, inferior al *sparsity* máximo significativo, mostrando que las redes que mostraron una mayor topología SW fueron aquellas cuyas conexiones siempre alcanzaron el umbral de significación. Cabe destacar que la proporción de conexiones estructurales significativas disminuyó a medida que incrementó la resolución de la escala de parcelación, desde un 50% de conexiones para la parcelación con menor resolución hasta un 4% para la parcelación de mayor resolución.

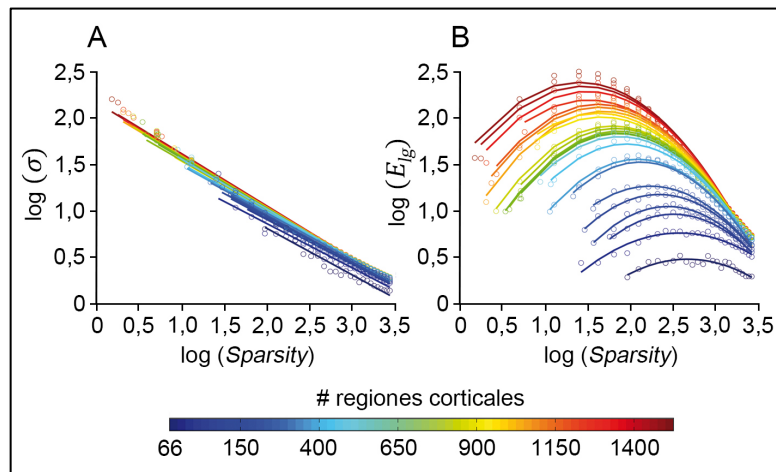
Por otra parte, los resultados mostraron un decaimiento exponencial de las propiedades de SW de la red estructural (métrica  $\sigma$ ) con el aumento del *sparsity* (Figura 3A). Esta relación se confirmó estadísticamente para todas las escalas de parcelación empleadas ( $0,95 < R^2 < 1$ ;  $10^{-32} < p < 10^{-13}$  corregido por Bonferroni). Este resultado se ilustra en la Figura 4A que muestra las pendientes de regresión para todos los esquemas de parcelación. La mejora en las propiedades SW (métrica  $\sigma$ ) con la resolución de la parcelación se debió fundamentalmente a un aumento de la conectividad local (Figura 3B) más a que a un incremento de la capacidad de integración del sistema (Figura 3C). En este punto es importante señalar que los resultados obtenidos a partir de la métrica  $\sigma$  pueden conducir a conclusiones erróneas sobre el *sparsity* óptimo de la red estructural. De hecho, los resultados derivados de esta métrica apuntan a que el *sparsity* óptimo se corresponde siempre con el primer valor de *sparsity* en el que la red está conectada, que coincide con el *sparsity* que presenta un valor de  $\sigma$  más alto. Sin embargo, esta conclusión cambia si se considera la capacidad de la red para continuar operando en presencia de un fallo (tolerancia a fallos), como revela la métrica  $E_{lg}$  (Figura 3D), y más concretamente el índice  $E_{loc}$  (Figura 3E). Estos índices indican que la eficiencia de la red estructural mejora

conforme lo hace la resolución de la parcelación, pero esto ocurre hasta un determinado valor de *sparsity* ( $\approx 5$ ), a partir del cual dicha eficiencia disminuye.



**Figura 3.** Propiedades de *small-world* de las redes binarias para un rango de valores de *sparsity* y diferentes esquemas de parcelación cortical. Los colores cálidos de la escala se corresponden con parcelaciones de mayor resolución mientras que los colores fríos muestran parcelaciones con un menor número de regiones. Los círculos en cada esquema de parcelación indican el límite entre *sparsity* significativo y no significativo ( $p < 0.05$  corregido con Bonferroni). **A.** Cambios en la métrica  $\sigma$ . **B.** Cambios en el coeficiente de *clustering* normalizado con 100 redes aleatorias ( $\gamma_g$ ). Los resultados son similares a los obtenidos con  $\sigma$  porque en la métrica *small-world* predominan las propiedades locales. **C.** Cambios en el *path length* normalizado con 100 redes aleatorias ( $\lambda_g$ ). **D.** Los resultados obtenidos con la métrica  $E_{lg}$ , descriptor alternativo a  $\sigma$ , también apuntan a un incremento de las propiedades de *small-world* para parcelaciones de mayor resolución. **E.** La eficiencia local ( $E_{loc}$ ), al igual que  $\gamma_g$ , muestra una mejora de la conectividad local para parcelaciones de mayor resolución a *sparsities* bajos. **F.** Aunque las propiedades globales están ligeramente afectadas por las parcelaciones de mayor resolución, los valores de eficiencia global ( $E_{glob}$ ) permanecen cercanos a 1.

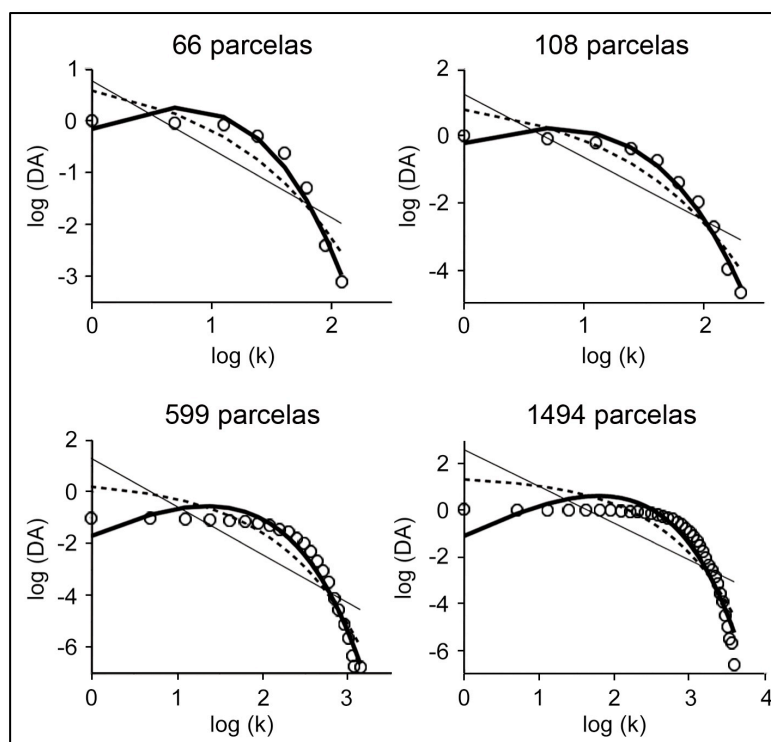
Al igual que ocurrió con  $\sigma$ , la diferencia de magnitud entre los valores de  $E_{loc}$  (Figura 3E) y  $E_{glob}$  (Figura 3F) sugiere que los resultados derivados de la métrica  $E_{lg}$  están principalmente determinados por propiedades topológicas locales más que por atributos globales. La relación cuadrática entre  $E_{lg}$  y el *sparsity* se confirmó estadísticamente para los 24 esquemas de parcelación empleados en este estudio ( $0,81 < R^2 < 0,99$ ;  $10^{-28} < p < 10^{-7}$  corregido con Bonferroni; Figura 4B). Al contrario de lo que ocurre con las propiedades locales de la métrica  $E_{lg}$  (Figura 3E), la eficiencia global se aproximó a 1 cuando los valores de *sparsity* superaron el 10% en la mayoría de las parcelaciones empleadas (Figura 3F). No obstante, la  $E_{glob}$  de las escalas de parcelación de mayor resolución mostraron valores por debajo de 1 para *sparsities* inferiores al 8%. Este hecho pone de relevancia la importancia de no utilizar parcelaciones corticales de muy alta resolución ya que éstas poseen una menor capacidad de integración.



**Figura 4.** Análisis de regresión lineal para determinar la relación estadística entre las propiedades de *small-world* y el *sparsity*. **A.** Los valores logarítmicos de  $\sigma$  muestran un ajuste lineal sobre el logaritmo de los valores de *sparsity*. **B.** Los valores logarítmicos de  $E_{lg}$  se ajustan a los logaritmos de los valores de *sparsity* siguiendo una función polinómica de grado dos.



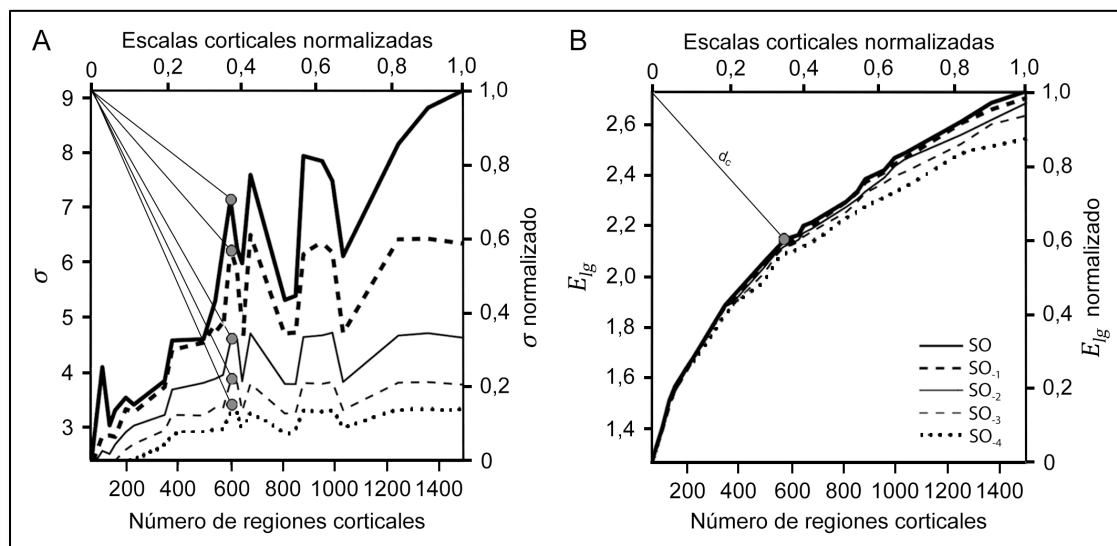
Con el objetivo de caracterizar la conectividad de la red cortical a nivel nodal también se analizó la distribución de grados de la red  $p(k)$  (frecuencia con la que aparecen nodos con  $k$  conexiones). La Figura 5 muestra, para cuatro escalas de parcelación, el ajuste de diferentes funciones sobre la distribución acumulada (DA) de grados de la red  $p(k)$ . El mejor ajuste se produjo para la ley exponencial truncada, la cual reduce la presencia de hubs corticales con un grado superior al valor de corte ( $k_c$ ). Esta reducción del número de hubs que poseen un número de conexiones extremadamente elevado en la red cortical podría deberse al gran coste energético y material asociado a su mantenimiento, lo que conduciría a una reducción tanto de la eficiencia como de la robustez de la propia red.



**Figura 5.** Distribución de grados para las escalas corticales que contienen 66, 108, 599 y 1494 regiones. La línea sólida y fina representa el mejor ajuste utilizando una distribución libre de escalas ( $P(k) \sim k^{-\alpha}$ ); la línea punteada se refiere al ajuste con una ley exponencial ( $P(k) \sim e^{-\alpha k}$ ); y la línea sólida y gruesa representa el ajuste con una ley exponencial truncada ( $P(k) \sim k^{\alpha-1} \cdot e^{k/k_c}$ ). DA = distribución acumulada.

### 5.3. Determinación de la escala de parcelación cortical óptima

El siguiente objetivo fue determinar el mínimo número de regiones corticales requerido para mantener la máxima topología SW en la red cortical estructural. Esta parcelación es la que denominaremos de ahora en adelante *parcelación óptima* (PO). Para ello, se calculó la distancia a la esquina superior izquierda ( $d_c$ ) en la gráfica que relaciona las propiedades de SW ( $\sigma$  y  $E_{lg}$ ) con el número de regiones corticales (Figura 6). Con el objetivo de comparar la eficiencia de la red y la escala de resolución cortical se realizó una normalización lineal que transformó los distintos órdenes de magnitud y unidades de ambos atributos a un rango de valores normalizados comprendidos entre 0 y 1.



**Figura 6.** Propiedades de *small-world* para los 5 mejores sparsities en función del número de regiones corticales consideradas. La línea sólida y gruesa representa el mejor escenario posible para  $\sigma$  (A) y  $E_{lg}$  (B), independientemente del *sparsity* considerado. El resto de líneas se refieren a los 4 siguientes mejores sparsities ( $SO_{-1}$ ,  $SO_{-2}$ ,  $SO_{-3}$ ,  $SO_{-4}$ ).  $d_c$  muestra el esquema de parcelación más cercano a la esquina superior izquierda en los ejes normalizados (parcelación óptima). La parcelación óptima encontrada tiene 599 regiones en los 5 casos considerados para  $\sigma$ . Para la métrica  $E_{lg}$  la mínima  $d_c$  corresponde con parcelaciones que varían entre 541 y 571 regiones (por cuestiones de claridad solo se ha representado  $d_c$  para el sparsity óptimo).

Los resultados mostraron un valor  $d_c$  mínimo de 0,49 para la métrica  $\sigma$  ( $\sigma = 7,14$ ; PO = 599 regiones corticales), mientras que para la métrica  $E_{lg}$  el valor mínimo de  $d_c$  fue de 0,56 ( $E_{lg} = 2,11$ ; PO = 571 regiones corticales). A pesar de la similitud en los resultados derivados de ambas métricas, cabe destacar que los resultados asociados a  $E_{lg}$  (Figura 6B) fueron más estables que aquellos obtenidos con  $\sigma$  (Figura 6A). Además, los análisis confirmaron que la PO fue similar para los cuatro niveles de *sparsities* por debajo del óptimo (SO<sub>-1</sub>, SO<sub>-2</sub>, SO<sub>-3</sub>, SO<sub>-4</sub>). Este análisis también reveló que el incremento de la topología SW mostrada por las parcelaciones de mayor resolución se reduce a medida que nos alejamos del *sparsity* óptimo. Por lo que elegir un valor de *sparsity* inadecuado podría conllevar una disminución de las propiedades de SW en redes corticales estructurales.

Para determinar si el proceso de normalización empleado afectó a la elección de la PO, repetimos este mismo proceso para un rango variable de escalas de parcelación eliminando de forma secuencial las parcelaciones de ambos extremos del eje (para los detalles de este procedimiento, ver apartado 4.4). La Tabla 3 muestra la PO para el *sparsity* óptimo y para los siguientes cuatro *sparsities* con valores más cercanos al óptimo en cada una de las normalizaciones realizadas. Este análisis nos permite determinar si la PO obtenida es independiente del número de esquemas de parcelación incluidos en el análisis. 41 de las 45 estimaciones realizadas utilizando la métrica  $\sigma$  apuntaron a 599 regiones como la escala de PO. En el caso del índice  $E_{lg}$ , la PO osciló entre 541 y 571 parcelas. Combinando los resultados obtenidos con ambas métricas, la PO de la corteza se alcanzaría con un rango de regiones comprendido entre 541 y 599. Las propiedades de SW ( $\sigma$  y  $E_{lg}$ ) no difirieron significativamente al comparar estas PO. Sin embargo, el valor de  $E_{lg}$  de la PO sí fue significativamente mayor al de las parcelaciones con menor resolución consideradas no óptimas (menos de 541 regiones;  $p = 0,02$  corregido con Bonferroni). En el caso de la métrica  $\sigma$ , esta significación sólo se alcanzó cuando la comparación se realizó con parcelaciones integradas por menos de 198 regiones ( $p < 10^{-4}$  corregido con Bonferroni).

**Tabla 3.** Robustez del procedimiento empleado para establecer la parcelación óptima.

Escala de parcelación	SO		SO <sub>-1</sub>		SO <sub>-2</sub>		SO <sub>-3</sub>		SO <sub>-4</sub>	
	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$
66 – 1494	599	571	599	541	599	571	599	571	599	541
108 – 1357	599	571	599	541	599	541	599	571	599	541
136 – 1243	599	541	599	541	599	541	376	541	376	541
157 – 1031	599	541	599	541	599	541	599	541	376	541
198 – 990	599	541	599	541	599	541	599	571	376	541
229 – 951	599	571	599	571	599	571	599	571	599	571
347 – 879	599	571	599	571	599	571	599	571	599	571
376 – 849	599	644	599	644	599	644	599	571	599	571
496 – 808	599	599	599	625	599	571	599	571	599	571

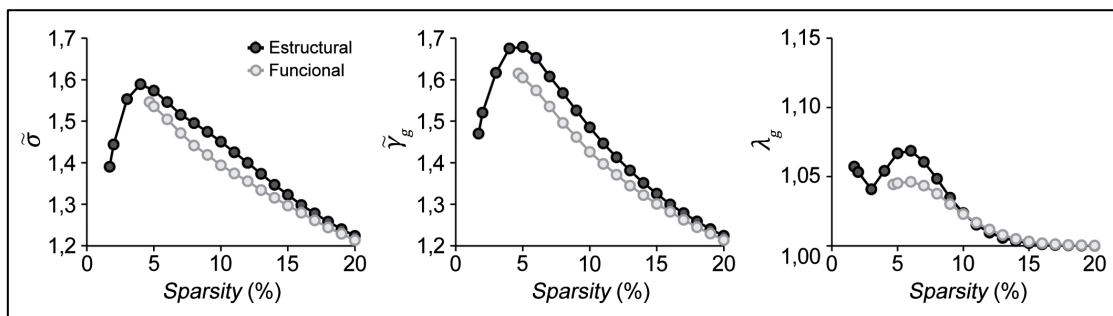
Nota: SO: *sparsity* óptimo; SO<sub>-n</sub>: n-ésimo valor de *sparsity* más cercano al *sparsity* óptimo.

En resumen, los resultados sugieren que si la parcelación incluye entre 541 y 599 regiones capturará las propiedades de SW de la red cortical estructural sin menoscabo de la potencia estadística del análisis o de la capacidad de integración de la red. En consecuencia, el resto de los análisis del presente estudio se ha realizado sobre un esquema de parcelación de 599 regiones corticales, lo que equivale aproximadamente a un área de 250 mm<sup>2</sup> para cada región.

#### 5.4. Diferencias de organización topológica entre la red cortical estructural y funcional

Las propiedades de SW se determinaron también a partir de las métricas  $\tilde{\sigma}$  y  $\tilde{\gamma}_g$ , basadas en el coeficiente de *clustering* que elimina el efecto del grado del nodo sobre el coeficiente de *clustering* original (Soffer & Vázquez, 2005) (ver apartado 4.6.1.1). Los resultados se muestran en la Figura 7. Esta aproximación puso de manifiesto un incremento de las propiedades SW en la red cortical estructural respecto a la red cortical funcional ( $\tilde{\sigma}$  medio de 1,59 y 1,55, respectivamente). Aunque ambas redes mostraron una capacidad de integración similar ( $\lambda_g$  medio de 1,02 y 1,01, respectivamente), la red estructural presentó una mayor capacidad de

segregación con respecto a la funcional ( $\tilde{\gamma}_g$  medio de 1,45 y 1,39, respectivamente). En conjunto, y en términos de propiedades de SW, estos resultados revelan que la red cortical estructural es más eficiente que la red cortical funcional debido a que su mayor nivel de segregación no menoscaba su capacidad de integración.

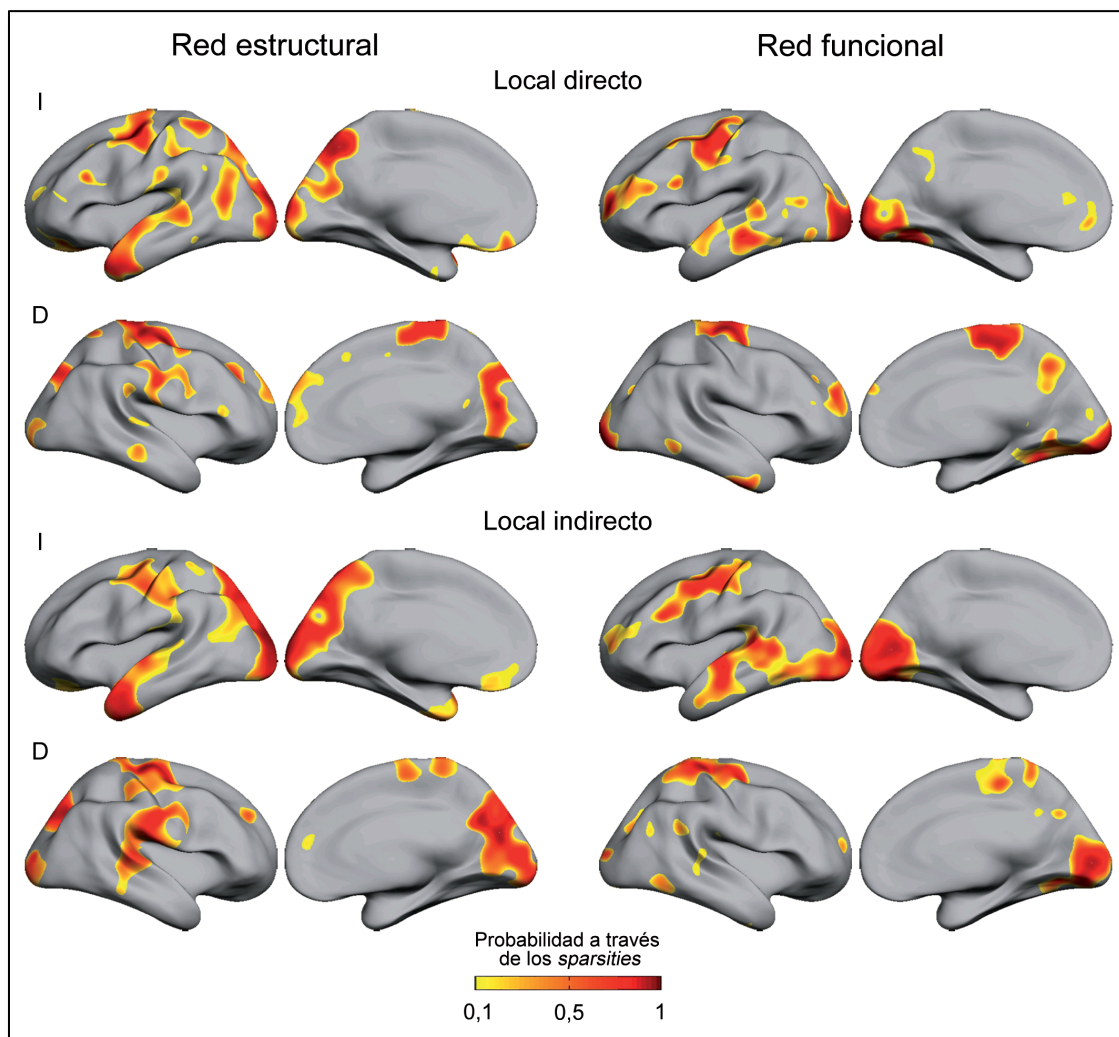


**Figura 7.** Propiedades topológicas de las redes estructurales (círculos gris oscuro) y funcionales (círculos gris claro) en personas mayores sanas. En los diferentes paneles se representan la métrica *small-world* alternativa ( $\sigma$ ), el coeficiente de *clustering* de Soffer y Vázquez normalizado ( $\gamma_g$ ) y el *path length* normalizado ( $\lambda_g$ ) de las redes corticales modeladas mediante grafos binarios.

### 5.5. Localización anatómica de hubs y módulos en la red cortical estructural y funcional

La Figura 8 muestra la distribución topográfica de los hubs locales directos e indirectos para las redes corticales estructurales y funcionales. La Tabla 4 contiene la localización anatómica de aquellos hubs locales que continuaron siéndolo para todo el rango de *sparsity* utilizado (0-20%)<sup>3</sup>. La Figura 9 y la Tabla 5 contienen la misma información para los hubs globales.

<sup>3</sup> Los análisis topológicos se han realizado hasta un *sparsity* del 20%. Por encima de este valor de *sparsity*, los resultados no proporcionaron información topológica relevante (ver Tabla 2 y Figura 3).

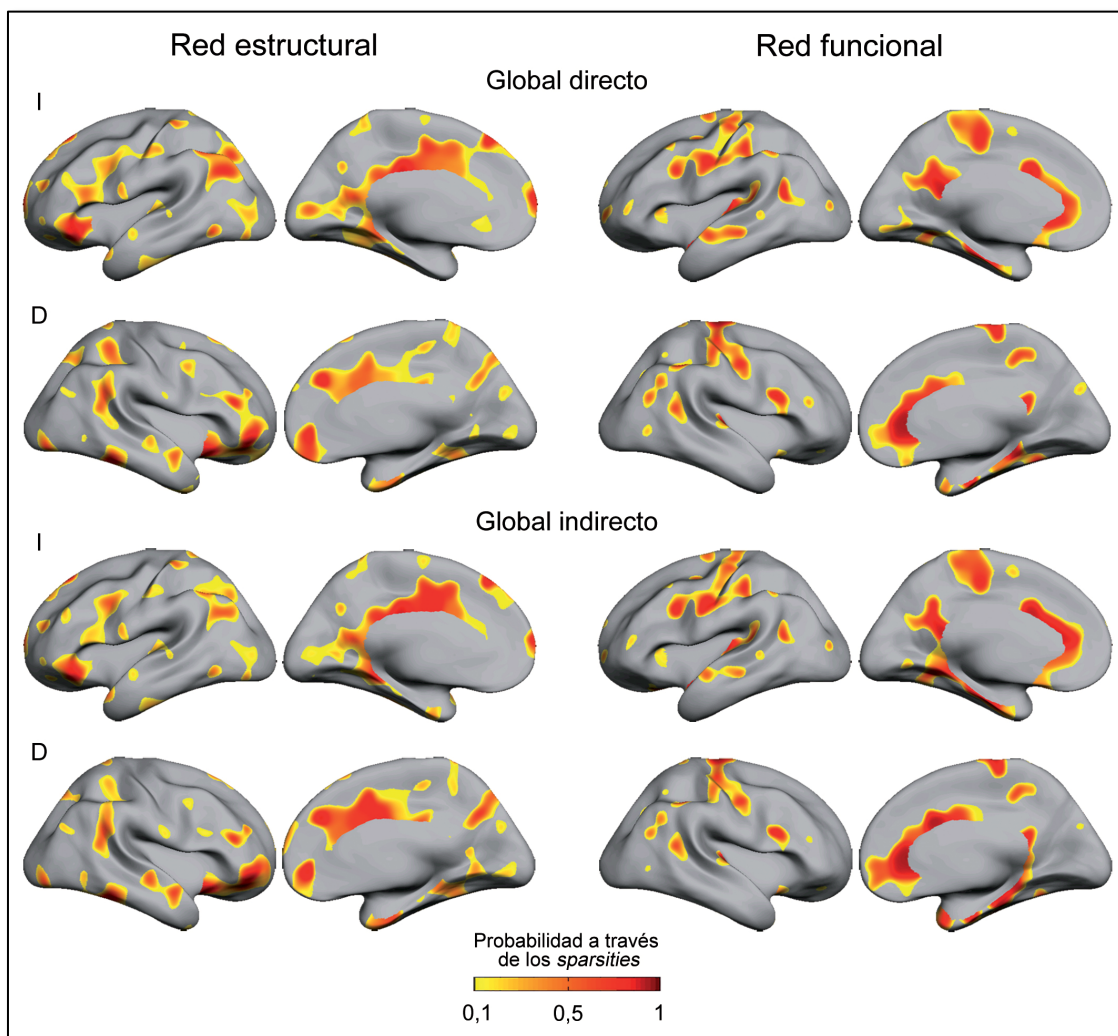


**Figura 8.** Distribución topográfica de los hubs locales en las redes corticales binarias estructurales y funcionales. Los hubs locales se dividieron en regiones con un elevado número de conexiones directas (filas 1 y 2) e indirectas (filas 3 y 4). La escala de color representa la proporción de *sparsities* para la cual una región específica alcanzó el criterio de hub local. La Tabla 4 muestra la localización anatómica de estos hubs. I = Izquierdo; D = Derecho.

**Tabla 4.** Localización anatómica de los hubs locales para las conexiones directas e indirectas en la red estructural y funcional.

Red estructural				Red funcional		
Hub	Región cortical	AB	Área	Región cortical	AB	Área
<b>Local directo</b>						
	I LPS	7	AH	I GFS	9	AH
	I CPFDL	9	AH	I GFM	10	AH
	D CcP	30	AH	I GFI	44	AH
	D Precuneo	31	AH	I Giro fusiforme	19	AU/AH
	I GTS	22, 38	AU/AH	I GTS	32	AU/AH
	I Cuneo	18	AU	D LPS	5	AU
	I GOI	18	AU	D Giro Precentral	3,6	AU
	I Giro lingual	18	AU	I Cuneo	17, 18	AU
	D Giro Precentral	2, 3, 4	ASM	I/D Giro lingual	17, 19	AU
	D GFM	6	ASM	I/D GOI	18, 19	AU
	D Cisura calcarina		ASM	I GTM	21	AU
				D GTI	37	AU
				I/D Giro Precentral	3, 4, 6	ASM/AU
<b>Local indirecto</b>						
	I LPS	7	AH	I GTM	21	AH
	D CcP	30	AH	I GTS	22	AU/AH
	D Precuneo	31	AH	I GFM	6	AU
	I GOM	18	AU	I/D Giro lingual	17, 18	AU
	D GOS	19	AU	I Giro fusiforme	18	AU
	I Giro Precentral	4	ASM	I GOM	18	AU
	I/D Cuneo	17, 18	ASM	I/D GOI	18, 19	AU
	D Cisura calcarina		ASM	D Giro postcentral	3	ASM
				I Giro Precentral	4	ASM
				I Cuneo	17	ASM
				D Cisura calcarina	17	ASM

Nota: AB: Área de Brodmann; AH: área de asociación heteromodal; ASM: área sensorimotora; AU: área de asociación unimodal; CcP: cíngulo posterior; CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral; GFI: giro frontal inferior; GFM: giro frontal medio; GFS: giro frontal superior; GOI: giro occipital inferior; GOM: giro occipital medio; GOS: giro occipital superior; GTI: giro temporal inferior; GTM: giro temporal medio; r: r; GTS: giro temporal superior; LPS: lóbulo parietal superior; D: derecho; I: izquierdo.



**Figura 9.** Distribución topográfica de los hubs globales en las redes corticales binarias estructurales y funcionales. Los hubs globales se dividieron en regiones con un elevado número de conexiones directas (filas 1 y 2) e indirectas (filas 3 y 4). La escala de color representa la proporción de *sparsities* para la cual una región específica alcanzó el criterio de hub global. La Tabla 5 muestra la localización anatómica de estos hubs. I = Izquierdo; D = Derecho.



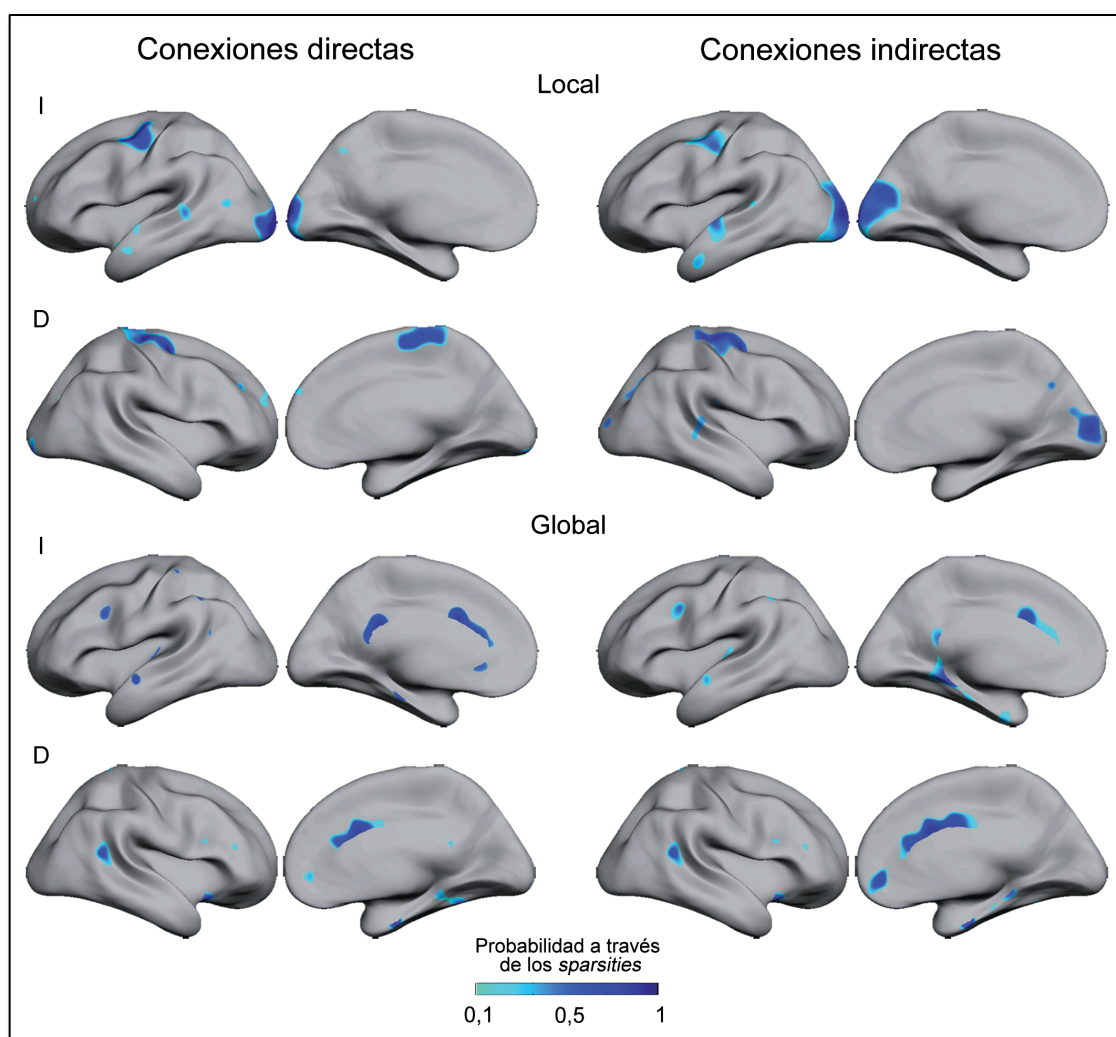
**Tabla 5.** Localización anatómica de los hubs globales para las conexiones directas e indirectas en la red estructural y funcional.

Red estructural				Red funcional		
Hub	Región cortical	AB	Área	Región cortical	AB	Área
<b>Global directo</b>						
	I GFS	9	AH	I/D LPS	7	AH
	D CPF DL	9	AH	I/D LPI	7, 39, 40	AH
	D CcA	32	AH	D CPF DL	9	AH
	D CPF VL	47	AH	D Ínsula	13	AH
	D Giro fusiforme	19	AU/AH	I GTM	21	AH
	I Giro precentral	4	ASM	D Cc A	24	AH
				I/D Cc P	29	AH
				I/D GParahipp.	28, 35	AH
				I Corteza perirrin al	36	AH
				I/D Precuneo	31	AH
				D Giro fusiforme	20	AU/AH
				I/D GTS	22, 38	AU/AH
				I/D GFM	6	AU
				I/D Cuneo	18	AU
				I GOM	18	AU
				D GOS	19	AU
				D GTI	37	AU
				I/D GTS	41	AU
				D Giro postcentral	2	ASM
				I/D Giro precentral	3, 4	ASM
<b>Global indirecto</b>						
	I GFS	6, 9	AH	I/D LPS	7	AH
	D CPF DL	9	AH	I GTM	21	AH
	I/D CcA	32	AH	I/D CcA	24, 32	AH
	D CPF VL	47	AH	D CcP	29, 31	AH
	D GTI	37	AU	I/D Parahipp.	28, 35	AH
	I Giro precentral	4	ASM	I Corteza perirrin al	36	AH
	D Giro fusiforme	19	AU/HM	I/D LPI	39, 40	AH
				I/D Precuneo	31	AH
				D Giro fusiforme	20	AU/AH
				I/D GTS	22, 38	AU/AH
				I/D GFM	6	AU
				I/D Cuneo	18	AU
				I GOM	18	AU
				D GOS	19	AU
				D GTI	37	AU
				I/D GTS	41	AU
				I/D Giro precentral	3, 4	ASM

AB: Área de Brodmann; AH: área de asociación heteromodal; ASM: área sensorimotora; AU: área de asociación unimodal; CcA: cíngulo anterior; CcP: cíngulo posterior; CPF DL: corteza prefrontal dorsolateral; CPF VL: corteza prefrontal ventrolateral; GTI: giro temporal inferior; GFS: giro frontal superior; GTM: giro temporal medio; GParahipp.: giro parahipocámpico; GTS: giro temporal superior; GFM: giro frontal medio; GOM: giro occipital medio; GOS: giro occipital superior; LPI: lóbulo parietal inferior; LPS: lóbulo parietal superior; D: derecho; I: izquierdo.

Los hubs locales se localizaron principalmente en la corteza sensoriomotora y en áreas de asociación unimodales del sistema visual (Figura 8, Tabla 4; aunque también se observaron en regiones heteromodales tales como el polo temporal izquierdo). Por el contrario, los hubs globales se ubicaron fundamentalmente en áreas de asociación heteromodales (Figura 9, Tabla 5). No obstante, también se observó un solapamiento importante entre hubs funcionales locales y globales en regiones sensoriomotoras. Este solapamiento, especialmente evidente en las regiones adyacentes al giro precentral, pone de manifiesto el papel que juega la corteza sensoriomotora tanto para la segregación como para la integración cortical desde un punto de vista funcional.

La Figura 10 y la Tabla 6 muestran las regiones que fueron hubs locales y globales en la red estructural y en la red funcional. La mayoría de los hubs locales que coincidieron en ambas redes se localizaron en regiones sensorimotoras y unimodales, tanto para las conexiones directas como para las indirectas. Estas regiones integran una de las redes del estado de reposo cerebral asociadas a regiones motoras y visuales, que incluyen al giro postcentral, giro precentral y a los giros occipitales lateral, medio y superior (Biswal *et al.*, 1995; Xiong *et al.*, 1999; Damoiseaux *et al.*, 2006). Por otra parte, los hubs globales estructurales y funcionales que mostraron solapamiento coincidieron con las áreas de asociación heteromodales. Varias de estas áreas pertenecen a la red por defecto (Raichle *et al.*, 2001; Greicius *et al.*, 2003; Beckmann *et al.*, 2005; Damoiseaux *et al.*, 2006), y que incluye regiones como el giro frontomedial, la corteza cingulada anterior y posterior, y las cortezas parietales superior e inferior; otros hubs globales localizados en la corteza frontal medial y orbitofrontal, giro supramarginal y giro temporal superior forman parte de la red frontoparietal que participa en el control de las funciones ejecutivas (Beckmann *et al.*, 2005; van den Heuvel *et al.*, 2009b) y en el procesamiento atencional (Damoiseaux *et al.*, 2006; van den Heuvel *et al.*, 2009b). El resto de hubs se localizaron en regiones importantes para los procesos asociativos que se relacionan con la memoria, como el giro parahipocampal (Aminoff *et al.*, 2007; Bar *et al.*, 2008).



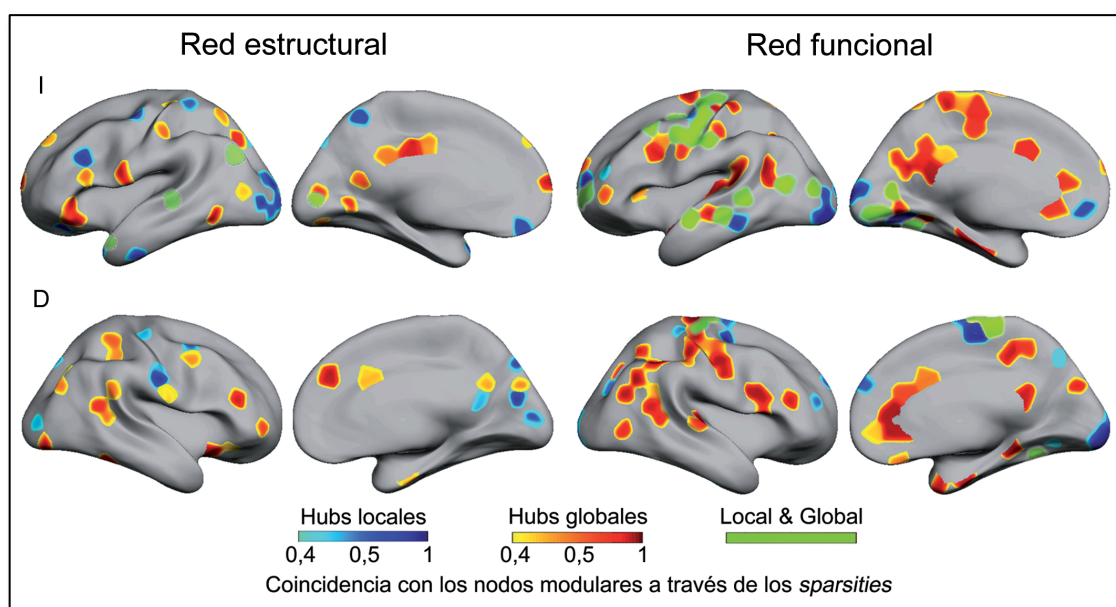
**Figura 10.** Solapamiento de los hubs locales y globales en las redes corticales binarias estructurales y funcionales. Las regiones que alcanzaron de manera simultánea el criterio de hub (basados en el grado del nodo) en la red estructural y funcional se dividieron en aquellas con un mayor número de conexiones directas (columnas 1 y 2) y un mayor número de caminos indirectos (columnas 3 y 4). La escala de color representa la proporción de *sparsities* para la que se produjo el solapamiento entre ambas redes. La Tabla 6 muestra la localización anatómica de estos hubs. I = Izquierdo; D = Derecho.

**Tabla 6.** Localización anatómica del solapamiento de los hubs en la red estructural y funcional.

Tipo de Hub	AB	Área	Probabilidad a través de los sparsities (%)
Región cortical			
<b>Local directo</b>			
I Giro Temporal Medio	21	AH	90
D Lóbulo Parietal Superior	5	AH	75
D Lóbulo Parietal Inferior	40	AH	45
D Corteza Prefrontal Dorsolateral	9	AH	40
I/D Giro Frontal Medio	6, 8	AU	55-100
I/D Giro Lingual	18	AU	90-100
I Giro Occipital Inferior	18	AU	55-90
I Giro Occipital Medio	18	AU	60
I/D Giro Precentral	3, 4	ASM	40-100
D Cisura Calcarina	17	ASM	70
I Cuneo	17	ASM	65-90
I/D Giro Lingual	17	ASM	50-85
<b>Local indirecto</b>			
D Precuneo	31	AH	85
I Giro Temporal Superior	22, 42	AH/AU	80
I/D Giro Fusiforme	18, 19	AH/AU	45-75
I Cuneo	18	AU	80-90
I Giro Temporal Inferior	20	AU	50
I Giro Occipital Medio	18	AU	95
I Giro Occipital Superior	18	AU	50
I/D Giro Lingual	18	AU	40-70
D Giro Occipital Inferior	18	AU	60
D Giro Frontal Medio	6	AU	80
D Giro Precentral	6	AU	60
I/D Cuneo	17	ASM	50-55
I/D Giro Lingual	17	ASM	65-90
I/D Giro Precentral	4	ASM	40-70
D Cisura Calcarina		ASM	100
D Giro Poscentral	3	ASM	55
<b>Global directo</b>			
I Lóbulo Parietal Inferior	40	AH	40-65
I/D Lóbulo Parietal Superior	7, 39	AH	55-80
D Cuneo	18	AH	60
D Corteza Prefrontal Dorsolateral	9	AH	90
D Giro Parahipocampal	28	AH	45
D Cingulado Posterior	31	AH	40
I/D Giro Temporal Superior	22	AH/AU	65-90
<b>Global indirecto</b>			
I Corteza Perirrinal	36	AH	60
I/D Cingulado Anterior	24, 32	AH	45-55
I/D Corteza Prefrontal Dorsolateral	9	AH	50-65
I/D Lóbulo Parietal Inferior	39, 40	AH	65-75
D Giro Parahipocampal	38	AH	55
D Lóbulo Parietal Superior	7	AH	50
D Giro Frontal Medio	10	AH	45
D Corteza Prefrontal Ventrolateral	47	AH	40
I/D Giro Temporal Superior	22	AH/AU	70-90
I Giro Fusiforme	33	AH/AU	40
I Giro Precentral	6	AU	65
D Cuneo	18	AU	65

Nota: AB: Área de Brodmann; AH: área de asociación heteromodal; ASM: área sensorimotora; AU: área de asociación unimodal; D: derecho; I: izquierdo.

El procedimiento de clustering jerárquico utilizado para establecer la modularidad de las redes (ver apartado 4.6.3) no tiene en cuenta la distancia geométrica entre nodos, lo que impide saber *a priori* si los nodos modulares se integran en comunidades locales o globales. Para contrarrestar este problema, estimamos el nivel de solapamiento entre nodos modulares y hubs directos locales y globales (basándonos en el grado). La Figura 11 ilustra la coincidencia entre módulos y hubs en al menos el 40% de los *sparsities*, para las redes estructurales y funcionales por separado. La localización anatómica de este solapamiento se recoge en la Tabla 7 (red estructural) y Tabla 8 (red funcional).



**Figura 11.** Distribución regional de módulos corticales que se solapan con hubs locales (escala azul), hubs globales (escala roja), o ambos (escala verde) en la red estructural y funcional. La escala de colores representa la proporción de *sparsities* para la que un nodo modular alcanzó el criterio de hub (grado del nodo). Aquellos nodos modulares que solaparon tanto con hubs locales como globales se muestran en verde. Las Tablas 7 y 8 muestran la localización anatómica de estos solapamientos para la red estructura y funcional respectivamente. I = Izquierdo; D = Derecho.

**Tabla 7.** Localización anatómica de los nodos modulares que se solapan con los hubs locales y/o globales en la red estructural.

<b>Tipo de hub</b>	<b>AB</b>	<b>Área</b>	<b>Probabilidad a través de los sparsities (%)</b>
Región cortical			
<b>Local</b>			
I Giro Frontal Inferior	47	AH	90
I Giro Frontal Medial	10	AH	90
I Precuneo	7	AH	65-90
I Giro Temporal Medio	21, 39	AH	45-75
D Cingulado Posterior	29	AH	50
I Polo temporal	38	AH/AU	40-100
I Giro Occipital Inferior	18	AU	80-100
I/D Cuneo	7, 17, 18, 19	AU	40-100
I Giro Temporal Inferior	20	AU	80
I Giro Occipital Medio	18, 19	AU	45-65
I Giro Frontal Medio	6, 9	ASM/AH	70-100
D Giro Lingual	17, 18	ASM/AU	55-100
D Giro Postcentral	2, 3	ASM	50-100
I Giro Precentral	4	ASM	95
<b>Global</b>			
I Cingulado Posterior	31	AH	55-95
I/D Giro Frontal Inferior	9, 47	AH	40-90
I/D Precuneo	7, 19, 31	AH	40-90
I Giro Temporal Medio	21, 39	AH	60-85
I Cingulado Posterior	30	AH	65
I Lóbulo Parietal Inferior	40	AH	60
I/D Cingulado Anterior	24	AH	45-55
I Lóbulo Parietal Superior	7	AH	50
D Giro Parahipocampal	35	AH	50
I Giro Frontal Superior	8, 9	AH/AU	40-100
D Giro Fusiforme	19, 37	AH/AU	95-100
D Giro Frontal Medio	6	AH/AU	100
I/D Giro Temporal Superior	13, 38, 39	AH/AU	45-90
I/D Giro Temporal Inferior	37	AU	45-90
D Cuneo	18	AU	60
D Giro Occipital Medio	19	AU	60
D Giro Frontal Medio	6, 10	ASM/AH	55-70
I Giro Lingual	18, 19	ASM/AU	45-95
I Giro Precentral	4	ASM	100
I/D Giro Postcentral	3, 43	ASM	40-45

Nota: AB: Área de Brodmann; AH: área de asociación heteromodal; ASM: área sensorimotora; AU: área de asociación unimodal; D: derecho; I: izquierdo.

**Tabla 8.** Localización anatómica de los nodos modulares que se solapan con los hubs locales y/o globales en la red funcional.

<b>Tipo de hub</b>	<b>AB</b>	<b>Área</b>	<b>Probabilidad a través de los sparsities (%)</b>
Región cortical			
<b>Local</b>			
I Giro Temporal Medio	21, 22, 37	AH	100
I Cingulado Dorsal Anterior	32	AH	80
I/D Giro Fusiforme	18, 19, 20, 37	AH/AU	65-100
I/D Giro Frontal Medial	6, 10	AH/AU	65-100
I Giro Occipital Inferior	17, 18	AU	100
D Lóbulo Paracentral	6	AU	100
I Giro Occipital Medial	18	AU	80-90
I/D Cuneo	17, 18	AU	40-100
I Giro Frontal Medio	6, 9, 10	ASM/AH	40-100
I Giro Frontal Superior	6, 10	ASM/AH	70-100
I/D Giro Lingual	17, 18, 19	ASM/AU	40-100
I Giro Precentral	4, 6	ASM	65-100
I Giro Postcentral	2, 3	ASM	70-95
<b>Global</b>			
I/D Giro Temporal Medio	21, 22, 37, 39	AH	100
D Giro Frontal Inferior	9	AH	100
D Uncus	38	AH	100
I/D Precuneo	7, 31, 39	AH	50-100
I Cingulado Posterior	30, 31	AH	90-100
I/D Giro Parahipocampal	19, 35	AH	95-100
I/D Lóbulo Parietal Inferior	40	AH	55-100
D Ínsula	13	AH	45-100
D Cingulado Anterior	24, 32	AH	40-100
I Giro Frontal Superior	9	AH	65
D Giro Fusiforme	20, 37	AH/AU	100
I/D Giro Frontal Medio	6, 10	AH/AU	65-100
I/D Giro Frontal Medio	6, 10, 11	AH/AU	55-100
I/D Giro Temporal Superior	22, 41, 13, 39	AH/AU	40-100
I Giro Temporal Transverso	41	AU	100
D Cuneo	18	AU	100
D Lóbulo Parietal Superior	7	AU	100
I/D Giro Occipital Medio	18, 37	AU	90-100
I Giro Lingual	18	AU	95
I/D Lóbulo Paracentral	5, 6	AU	45-100
I/D Giro Precentral	4, 6	ASM/AU	40-100
I/D Giro Postcentral	2, 3, 7	ASM	45-100

Nota: AB: Área de Brodmann; AH: área de asociación heteromodal; ASM: área sensorimotora; AU: área de asociación unimodal; D: derecho; I: izquierdo.

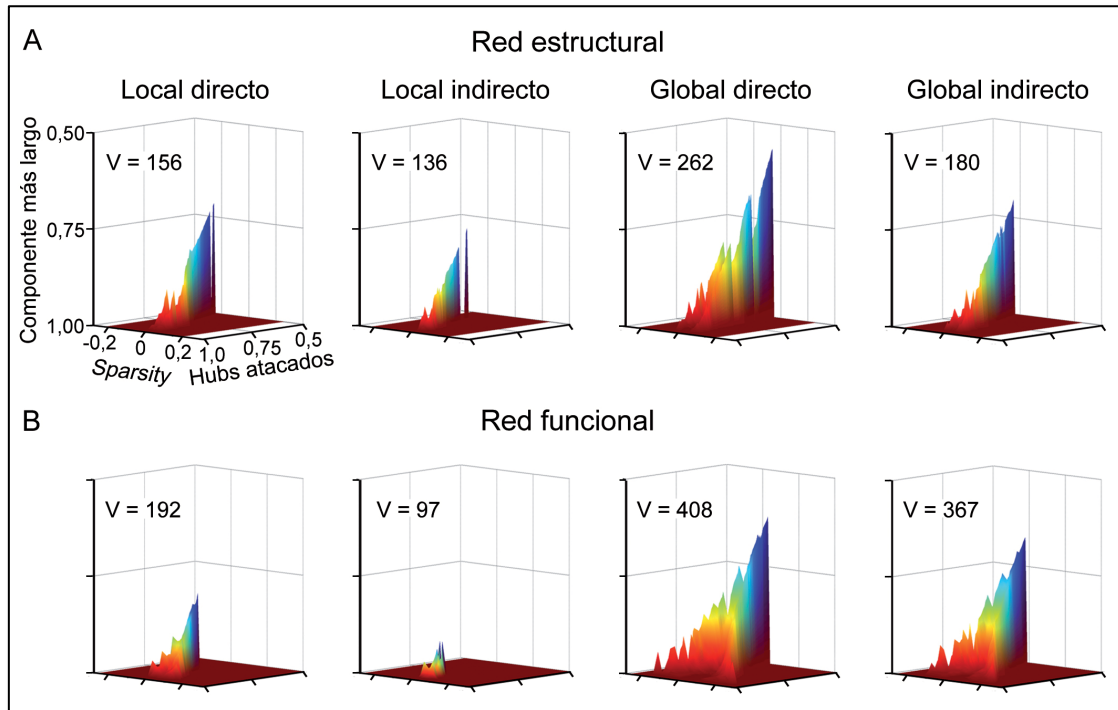
Los resultados muestran que el nivel de solapamiento entre módulos y hubs fue superior para los hubs globales que para los hubs locales. Aproximadamente la mitad de los nodos modulares coincidieron con los hubs globales. Concretamente, el 95% de los hubs globales directos de la red funcional (vs. 45% en la red estructural) fueron también nodos modulares. El grado de coincidencia con los hubs locales disminuyó hasta el 25%. De todos los hubs locales, el 53,5% y el 22,5% fueron modulares en la red estructural y funcional, respectivamente. Estos porcentajes fueron similares al considerar diferentes umbrales de coincidencia (por encima del 60% y el 100% de los *sparsities*; datos no mostrados). La mayoría de los hubs modulares se localizaron en áreas heteromodales. Sólo los hubs modulares pertenecientes a la red funcional mostraron solapamiento con regiones que bien forman parte de la red por defecto bien participan en el procesamiento sensoriomotor, la función ejecutiva y la memoria.

### 5.6. Robustez de las redes corticales estructurales y funcionales

A continuación, analizamos la robustez de las redes corticales estructurales y funcionales ante ataques dirigidos a hubs concretos. Para ello, eliminamos los diferentes tipos de hubs (locales directos, locales indirectos, globales directos y globales indirectos) por separado y en orden de grado decreciente para cada nivel de *sparsity*. Como se ilustra en la Figura 12, tanto las redes estructurales como las funcionales se mostraron especialmente robustas ante los ataques de hubs locales indirectos [a mayor volumen en las gráficas 3D, menor valor del *componente más largo* o *path length* (número máximo de nodos de la red no aislados entre sí), lo que implica una mayor vulnerabilidad ante ataques dirigidos]. Un ratio de volúmenes entre estructural y funcional superior a uno indica que la red funcional es más robusta que la red estructural, mientras que un ratio inferior a uno revela una relación inversa. El ratio para los hubs locales indirectos fue de 1,41, mientras que los hubs locales directos obtuvieron un ratio de 0,81. Los resultados indican que ambos tipos de redes son más vulnerables ante la eliminación de los hubs globales, tanto directos como indirectos. En este caso, la red funcional fue menos



resistente que la red estructural (ratios de 0,64 y 0,49 para las conexiones directas e indirectas, respectivamente).



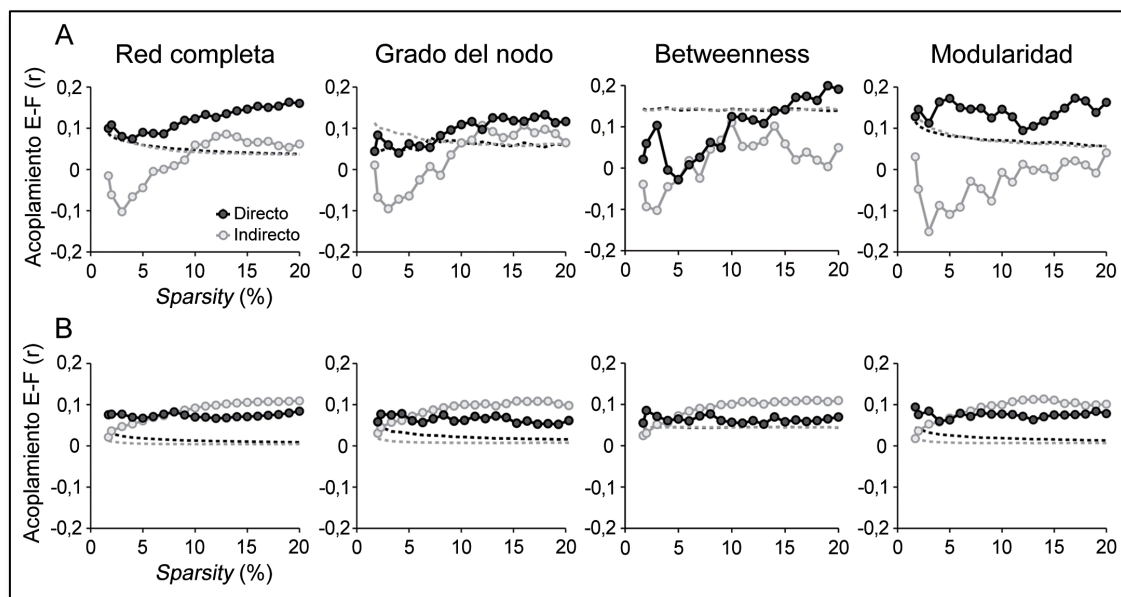
**Figura 12.** Robustez de las redes corticales binarias estructurales (fila superior) y funcionales (fila inferior) ante ataques dirigidos contra hubs locales y globales. El eje x muestra el nivel de *sparsity*, el eje y representa el porcentaje de hubs locales (columnas 1 y 2) y globales (columnas 3 y 4) atacados, y el eje z revela la vulnerabilidad de la red (calculada como uno menos el tamaño del componente más largo de la red tras el ataque). Los ataques dirigidos que causan una mayor fragmentación de la red están asociados con mayores volúmenes en la representación 3D (el valor volumétrico se muestra en cada gráfica). Nótese que la eliminación de los hubs globales directos conlleva un mayor deterioro de la red cortical (volumen más elevado), mientras que los ataques contra los hubs locales indirectos parecen no afectar de manera crítica a la integridad cortical, especialmente en las redes funcionales (volúmenes menores comparados con los hubs globales).

En resumen, ambas redes son especialmente resistentes ante el ataque de los hubs locales y extremadamente vulnerables a la eliminación de los hubs globales, especialmente los funcionales, sugiriendo que las conexiones largas son esenciales para mantener la integridad de la red.

## 5.7. Estimación del acoplamiento E-F a partir de las propiedades topológicas de la red cortical

### 5.7.1. Acoplamiento E-F a partir de los elementos que conforman la red estructural

Estudios previos han mostrado que la fuerza de la conectividad disminuye con la distancia en redes cerebrales estructurales y funcionales (Salvador *et al.*, 2005; Lewis *et al.*, 2009). Para descartar el efecto de la distancia sobre el nivel de conectividad estructural y funcional, eliminamos la influencia de la distancia Euclídea de todas las conexiones mediante un análisis de regresión lineal (Honey *et al.*, 2009). La Figura 13 muestra el valor de acoplamiento E-F asociado a cada atributo nodal (toda la red, grado del nodo, *betweenness*, y modularidad) para cada tipo de conexión (directa e indirecta) tanto a nivel local (Figura 13A) como global (Figura 13B) en la red estructural, tras eliminar el efecto de la distancia interregional (los umbrales estadísticos se muestran con línea discontinua).



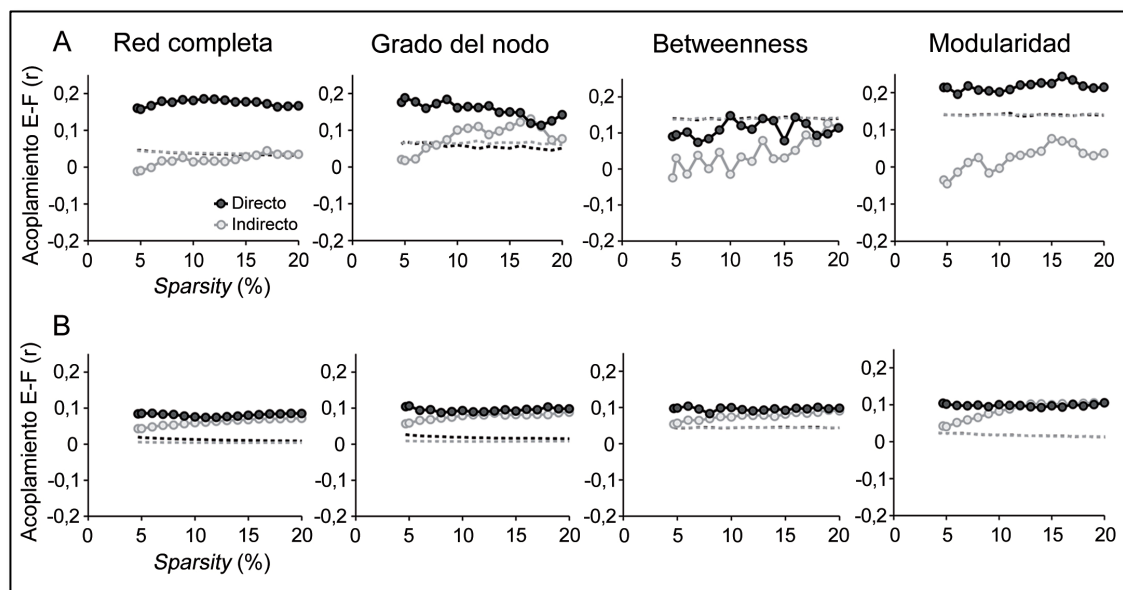
**Figura 13.** Acoplamiento Estructural-Funcional (E-F) a partir de los atributos nodales y de las propiedades intrínsecas de la red estructural. El acoplamiento E-F se calculó para las conexiones directas (círculo gris oscuro) e indirectas (círculo gris claro) para regiones corticales conectadas a través de interacciones locales **(A)** y globales **(B)** a distintos niveles de *sparsity* en la red estructural. El análisis se realizó para la red completa, para los nodos con alto grado, alto *betweenness* y alta modularidad. La línea discontinua muestra el umbral estadístico ( $p < 0,05$ ) por encima del cual las correlaciones E-F fueron significativas.

Estos análisis mostraron un acoplamiento E-F significativo ( $p < 0,05$ ) para la mayoría de los tipos de conexiones y *sparsities*, excepto para las conexiones locales indirectas. En este último caso, el grado de acoplamiento E-F sólo alcanzó la significación para *sparsities* superiores al 10%, cuando se consideraron todos los nodos de la red (red completa) y el grado del nodo.

La comparación entre atributos nodales mostró que los nodos modulares presentan un mayor acoplamiento E-F para las conexiones estructurales directas locales y globales que para el resto de atributos ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones a través de los *sparsities*). Por el contrario, la centralidad de un nodo basada en el *betweenness* fue el peor predictor del acoplamiento E-F a nivel local para las conexiones directas (sólo significativas para valores de *sparsity* superiores al 14%) e indirectas (no alcanzaron la significación para ningún *sparsity*). Los nodos con una elevada modularidad y centralidad mostraron un mayor acoplamiento E-F global indirecto que cuando se consideraron todos los nodos de la red ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones a través de los *sparsities*).

#### **5.7.2. Acoplamiento E-F a partir de los elementos que conforman la red funcional**

A continuación, se evaluó el nivel de acoplamiento E-F a partir de los elementos de la red funcional empleando la misma metodología que en el apartado anterior. La Figura 14 muestra los niveles de acoplamiento E-F asociados a los diferentes tipos de conexiones funcionales. En el caso de las conexiones directas, dicho acoplamiento alcanzó la significación para la mayoría de los atributos nodales menos para las conexiones locales en el caso de los nodos con un alto *betweenness*. El acoplamiento E-F en el caso de las conexiones indirectas fue especialmente significativo para las conexiones globales, mientras que para las locales únicamente lo fue cuando se consideró el grado del nodo.



**Figura 14.** Acoplamiento Estructural-Funcional (E-F) a partir de los atributos nodales y de las propiedades intrínsecas de la red funcional. El acoplamiento E-F se calculó para las conexiones directas (círculo gris oscuro) e indirectas (círculo gris claro) para regiones corticales conectadas a través de interacciones locales (**A**) y globales (**B**) a distintos niveles de *sparsity* en la red estructural. El análisis se realizó para la red completa, para los nodos con alto grado, alto betweenness y alta modularidad. La línea discontinua muestra el umbral estadístico ( $p < 0,05$ ) por encima del cual las correlaciones E-F fueron significativas.

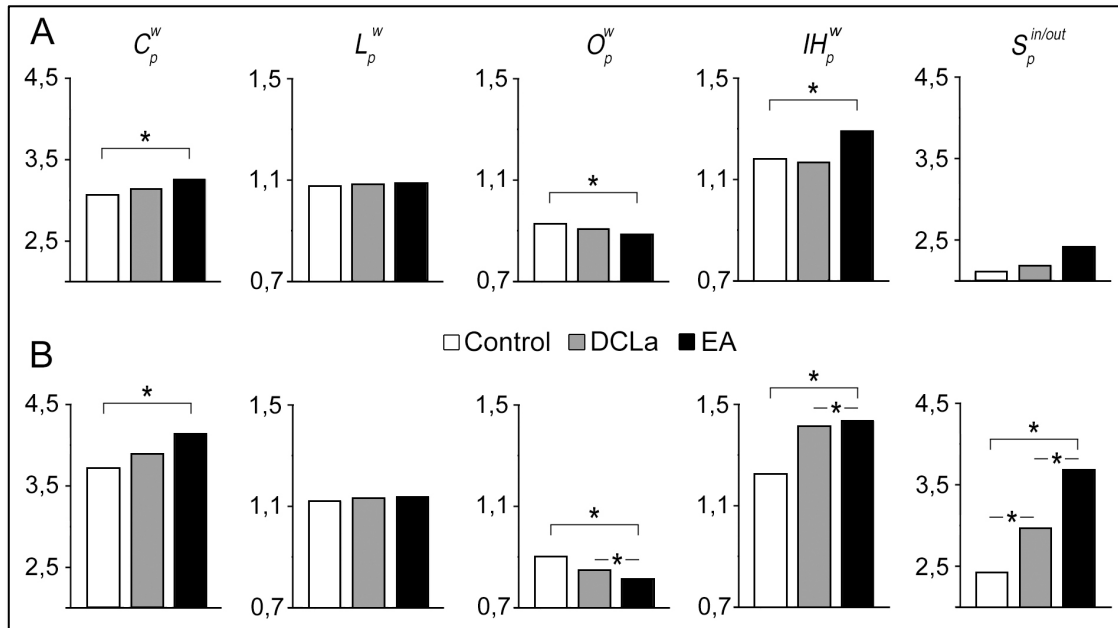
La comparación entre los atributos nodales mostró que la modularidad de la red funcional emerge como el mejor predictor del acoplamiento E-F, excepto para las conexiones locales indirectas, que alcanzaron su máximo en los nodos con alto grado. Cabe destacar que este elevado nivel de acoplamiento modular para las conexiones directas en la red funcional fue incluso superior al que se obtuvo en la red estructural ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones a través de los *sparsities*). Así, el valor de acoplamiento promedio de las conexiones directas de los nodos con alta modularidad fue un 26% mayor en la red funcional que en la red estructural a nivel local, y un 67% a nivel global.

## 5.8. Diferencias en la topología cortical asociadas al continuum entre envejecimiento normal y EA

Una vez determinada la contribución de cada tipo de conexión y atributo nodal a la topología de las redes corticales estructurales y funcionales en el envejecimiento normal, nuestro siguiente objetivo fue evaluar cómo esta topología cortical se altera durante el continuum envejecimiento normal-EA. Para ello, realizamos en primer lugar un análisis a nivel de la red completa en cada uno de los grupos utilizando las métricas generales descritas anteriormente para grafos ponderados (ver apartado 4.6.1.2). A continuación, evaluamos si los cambios topológicos observados venían determinados por alteraciones en la conectividad en lóbulos concretos. Finalmente, evaluamos si a nivel de región también se producía una redistribución del mapa de conexiones corticales (reorganización de los hubs). Todos estos análisis se realizaron en redes estructurales y funcionales utilizando grafos ponderados para evitar la pérdida de información y el sesgo asociado al uso de los distintos umbrales de *sparsity*, ya que las redes funcionales han mostrado ser especialmente vulnerables al proceso de binarización (Rubinov & Sporns, 2011; Ansmann & Lehnertz, 2012).

### 5.8.1. Alteraciones de la segregación e integración cortical

La Figura 15 muestra las propiedades topológicas de las redes corticales estructurales y funcionales durante el continuum envejecimiento normal-EA. Estos resultados ponen de manifiesto que los pacientes con EA muestran un nivel de clusterización ( $C_p^w$ ) significativamente mayor que las personas mayores sanas tanto en la red estructural ( $p = 0,02$ ) como en la funcional ( $p = 0,002$ ). En el caso de la red funcional, el grupo con DCLa también mostró un índice  $C_p^w$  menor al compararlo con los pacientes con EA ( $p = 0,013$ ). Sin embargo, el nivel de integración de las distintas redes no se vio alterado. Este resultado podría deberse a que los valores de  $L_p^w$  se encuentran siempre cercanos a 1, lo que dificulta la identificación de diferencias grupales a partir de esta métrica (Figura 15, métrica  $L_p^w$ ).



**Figura 15.** Propiedades topológicas de las redes corticales estructurales (A) y funcionales (B) en sujetos mayores sanos (barra blanca), y en individuos con DCLa (barra gris) y pacientes con EA (barra negra). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones) entre los valores de las métricas asociadas a dos grupos. En cada columna se representan índices de segregación como el coeficiente de *clustering* ( $C_p^w$ ), y de integración como el *path length* ( $L_p^w$ ) y *outreach* ( $O_p^w$ ), así como índices que indican el nivel de segregación e integración como la conectividad intra/interhemisférica ( $IH_p^w$ ) y la conectividad intra/inter lobular ( $S_p^{in/out}$ ). En conjunto, las métricas revelan un incremento de la segregación y una pérdida de integración al comparar los controles con los sujetos con DCLa y EA.

Una alternativa a  $L_p^w$  es el *Outreach* que permite cuantificar la capacidad de la red para conectar nodos distantes. En este caso, los pacientes con EA mostraron un valor de  $O_p^w$  significativamente menor que los controles, tanto en la red estructural ( $p = 0,043$ ) como en la funcional ( $p < 10^{-20}$ ). Este índice también fue significativamente menor que en el grupo con DCLa en el caso de la red funcional ( $p = 0,046$ ). Estos resultados ponen de manifiesto una reducción significativa de la fuerza de las conexiones de largo alcance en la corteza de los pacientes con EA.

La capacidad de integración cortical se evaluó igualmente mediante el índice  $IH_p^w$ , que calcula el ratio entre conexiones intrahemisféricas e interhemisféricas. Los resultados obtenidos con

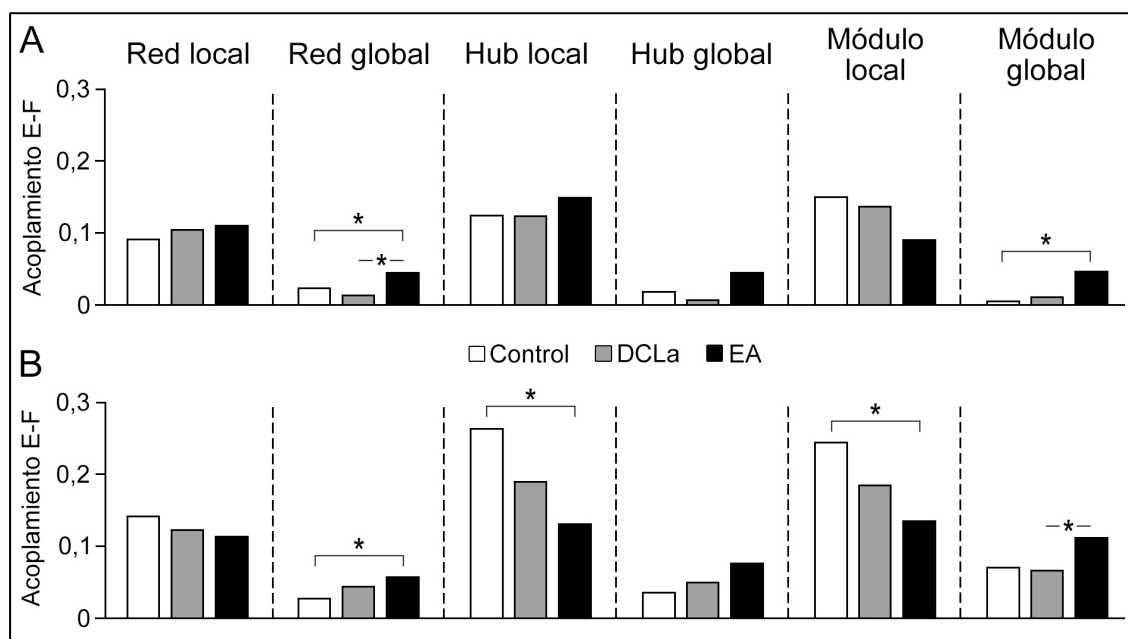
esta métrica muestran que los pacientes con EA presentan una mayor conectividad intrahemisférica a expensas de la conectividad interhemisférica en comparación con los controles, aspecto que fue evidente para la red estructural ( $p = 0,028$ ) y funcional ( $p < 10^{-3}$ ). Este mismo resultado se observó en la red funcional, al comparar personas mayores con y sin DCLa ( $p < 10^{-3}$ ).

Las alteraciones en la capacidad de segregación e integración de la red también se examinaron a nivel lobular mediante la métrica  $S_p^{in/out}$ , que refleja la proporción de conexiones que permanecen dentro de un lóbulo (intra-lobulares) respecto a las conexiones que lo abandonan (inter-lobulares). Los resultados obtenidos con esta métrica permitieron determinar un incremento significativo de las conexiones intra-lobulares a costa de las inter-lobulares en los pacientes con EA que fue disminuyendo significativamente entre los demás grupos. Este resultado solo alcanzó la significación estadística en la red cortical funcional (EA > controles:  $p < 10^{-20}$ ; DCLa > controles:  $p = 0,041$ ; EA > DCLa:  $p < 10^{-20}$ ), aunque la misma tendencia se observó en la red estructural (Figura 15, métrica  $S_p^{in/out}$ ). Esto pone de manifiesto un proceso funcional de aislamiento lobular asociado a la aparición progresiva de las lesiones cerebrales que caracterizan a la EA y a sus fases preclínicas.

En resumen, estos resultados revelan que durante el continuum envejecimiento normal-EA se produce un aislamiento topológico progresivo caracterizado por un aumento de la segregación y una pérdida de la integración cortical, que se extiende a cada uno de los niveles analizados (corteza completa, hemisferios y lóbulos). Mientras que los cambios en la red estructural sólo permitieron diferenciar a los controles de los pacientes con EA, los cambios reflejados en la red funcional permitieron distinguir además a los controles de los DCLa (en el caso de las métricas  $S_p^{in/out}$  y  $IH_p^w$ ) y a estos últimos de los pacientes con EA (para las métricas  $S_p^{in/out}$ ,  $O_p^w$  y  $C_p^w$ ). Estas diferencias sugieren que los cambios en la topología cortical asociados con la progresión de la EA se evidencian de forma más temprana en la red funcional que en la estructural.

### 5.8.2. Alteraciones del nivel de acoplamiento E-F

Para cada grupo, el nivel de acoplamiento E-F se calculó en dos escalas de conectividad diferentes (local vs. global) para cada uno de los atributos de la red (toda la red, centralidad y modularidad) (Figura 16).



**Figura 16.** Nivel de acoplamiento E-F a partir de la red estructural (A) y funcional (B) en sujetos mayores sanos (barra blanca), y en individuos con DCLa (barra gris) y EA (barra negra). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones) entre los valores de las métricas asociadas a dos grupos. En cada columna se representa el acoplamiento a nivel local y global tanto para diferentes atributos de la red (toda la red, centralidad y modularidad).

En el análisis de la red completa, solo las conexiones globales mostraron un incremento significativo del acoplamiento E-F en los pacientes con EA. Este efecto fue evidente tanto si el acoplamiento se hizo a partir de la red estructural (EA > controles:  $p = 0,026$ ; EA > DCLa:  $p = 0,004$ ) como de la funcional (EA > controles:  $p = 0,012$ ). Al limitar el análisis a los hubs locales, se observó una disminución significativa del acoplamiento E-F en pacientes con EA respecto a controles que se restringió al acoplamiento realizado a partir de la red funcional ( $p = 0,023$ ). El nivel de acoplamiento E-F de los módulos basados en conexiones locales fue

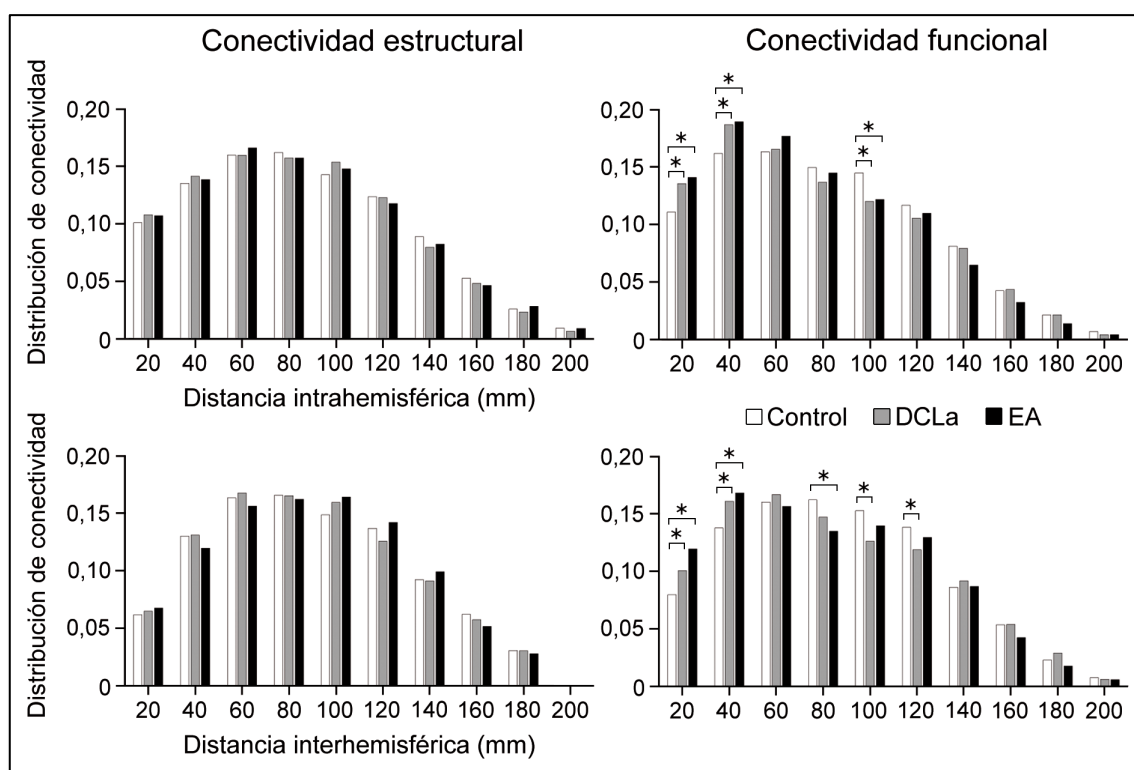


significativamente superior en el grupo control respecto a los pacientes con EA cuando el acoplamiento se realizó a partir de la red funcional ( $p = 0,028$ ), mientras que el nivel de acoplamiento E-F asociado a las conexiones globales de los nodos modulares mostró la tendencia contraria, aumentando significativamente en el grupo de pacientes con EA respecto a controles cuando el acoplamiento partió de la red estructural ( $p = 0,035$ ), y entre EA y DCLa cuando lo hizo a partir de la red funcional ( $p = 0,028$ ). Ni las conexiones locales ni los hubs globales contribuyeron a alterar significativamente el nivel de acoplamiento E-F entre grupos.

En general, estos resultados sugieren que las lesiones cerebrales que caracterizan a la EA inducen un desacoplamiento entre redes E-F a nivel local que contrasta con el incremento aberrante del acoplamiento E-F a nivel global. Estas alteraciones en la conectividad E-F fueron más marcadas en las regiones que actuaban como hubs y/o nodos modulares, poniendo de relieve la vulnerabilidad de estas regiones durante la evolución de la EA.

### **5.8.3. Redistribución de la longitud de las conexiones de la red cortical**

El siguiente objetivo fue evaluar si se produce una redistribución de la longitud de las conexiones a lo largo del continuum envejecimiento normal-EA, para lo cual comparamos la fuerza de las correlaciones entre regiones de la red estructural y funcional según la distancia Euclídea que las separa, tanto a nivel intrahemisférico como interhemisférico (Figura 17). Mientras que la conectividad estructural intrahemisférica fue similar en los tres grupos independientemente de la distancia de las conexiones, la conectividad funcional intrahemisférica de los grupos con DCLa y EA incrementó significativamente respecto a las personas mayores sanas para las conexiones locales (regiones separadas entre 0 y 40 mm; DCLa > controles:  $p < 10^{-3}$ ; EA > controles:  $p < 10^{-20}$ ; en todos los casos corregido por múltiples comparaciones a través de la distancia). Este incremento contrastó con la disminución significativa de la conectividad funcional intrahemisférica que mostraron los grupos con DCLa ( $p < 10^{-3}$  corregido por múltiples comparaciones) y EA ( $p = 0,002$  corregido por múltiples comparaciones) respecto a los controles para las conexiones de larga distancia (100 mm).



**Figura 17.** Distribución de la conectividad estructural y funcional en función de la distancia entre regiones pertenecientes al mismo hemisferio (intrahemisférica) o entre regiones homólogas contralaterales (inter-hemisférica) en sujetos mayores sanos (barra blanca), y en individuos con DCLa (barra gris) y EA (barra negra). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones) entre los valores de las métricas asociadas a dos grupos.

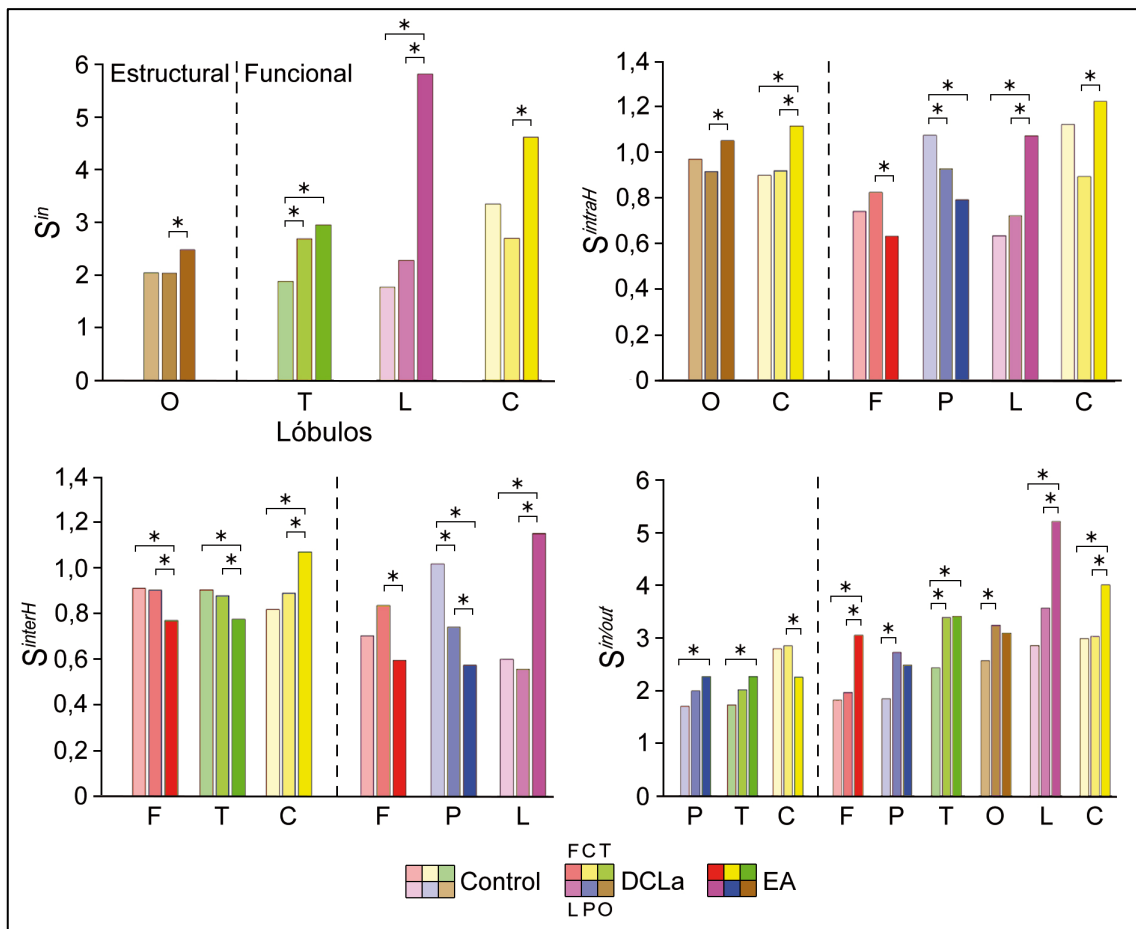
Las conexiones estructurales interhemisféricas tampoco mostraron diferencias significativas entre grupos. Sin embargo, las funcionales de corto alcance (regiones separadas menos de 40 mm de su región homóloga) sí aumentaron significativamente en los grupos con DCLa ( $p = 0,012$  corregido por múltiples comparaciones) y EA ( $p = 0,001$  corregido por múltiples comparaciones) respecto a los controles, poniendo de manifiesto un incremento patológico de la conectividad funcional interhemisférica entre áreas homólogas cercanas. Por el contrario, la cantidad de conexiones funcionales interhemisféricas para regiones separadas entre 100 y 120 mm se redujeron significativamente en las personas con DCLa respecto al grupo de personas mayores sanas ( $p = 0,024$  corregido por múltiples comparaciones). Los pacientes con EA también mostraron una disminución significativa de conexiones funcionales interhemisféricas

en el rango de 80 mm en comparación con los controles ( $p = 0,004$  corregido por múltiples comparaciones).

Estos resultados revelan que la reorganización funcional de la corteza cerebral durante la progresión a la EA se caracteriza por un proceso de reconexión intra e interhemisférico que tiende a aumentar la conectividad entre regiones cercanas, a la vez que se reducen las conexiones entre regiones distantes.

#### **5.8.4. Alteraciones en la conectividad de los lóbulos corticales**

Las alteraciones de la conectividad que caracterizan a la EA y a sus fases preclínicas no afectan de forma homogénea a todo el manto neocortical sino que lo hacen de manera específica a regiones vulnerables a la neuropatología de la EA (Damoiseaux *et al.*, 2008; Buckner *et al.*, 2009). Con el objetivo de evaluar si la pérdida de equilibrio entre segregación e integración observado en la red completa se produce de forma diferencial a nivel de lóbulo, analizamos la conectividad interna y externa en cada uno de los seis lóbulos corticales (frontal, parietal, temporal, occipital, límbico y central). La Figura 18 ilustra la conectividad interna ( $S_l^{in}$ ) de aquellos lóbulos que mostraron diferencias significativas entre grupos (los lóbulos que no mostraron diferencias entre grupos no fueron representados para mayor claridad). En la red estructural, las diferencias de conectividad intra-lóbulo se restringieron al lóbulo occipital (EA > DCLa:  $p = 0,037$ ); mientras que en la red funcional, estas diferencias se extendieron al lóbulo temporal, límbico y central. En todos los casos los pacientes con EA mostraron valores más altos que el resto de los grupos (EA > controles:  $p < 10^{-20}$  en el lóbulo temporal y límbico; EA > DCLa:  $p < 10^{-20}$  en el lóbulo límbico y central). Y en el caso del lóbulo temporal, el grupo con DCLa también mostró valores más altos que el grupo control ( $p = 0,005$ ).



**Figura 18.** Nivel de conectividad de cada lóbulo en la red estructural y funcional. Para cada métrica analizada solo se han representado los valores de los lóbulos que han mostrado diferencias significativas entre grupos, distinguiendo entre frontal (F, rojo), central (C, amarillo), temporal (T, verde), límbico (L, morado), parietal (P, azul) y occipital (O, marrón). Las tres barras en cada uno de los lóbulos representan el valor de la métrica en controles (columnas de la izquierda, color más claro), DCLa (columnas intermedias, color intermedio) y EA (columnas de la derecha, color más oscuro). La conectividad de los lóbulos se dividió entre conectividad interna ( $S^in$ ), conexiones desde el lóbulo hacia el mismo hemisferio ( $S^{intraH}$ ) y hacia el hemisferio contralateral ( $S^{interH}$ ), así como el cociente entre conectividad interna y externa ( $S^{in/out}$ ). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $p < 0,05$  corregido por múltiples comparaciones) entre los valores de las métricas asociadas a dos grupos. En conjunto, la métrica  $S^{in/out}$  revela un aumento del cociente segregación/integración de la red funcional en todos los lóbulos del grupo con EA.

Por otra parte, las conexiones que abandonan cada lóbulo se dividieron entre aquellas que alcanzan regiones dentro del mismo hemisferio ( $S_l^{intraH}$ ) y las que cruzan hacia el hemisferio contralateral ( $S_l^{interH}$ ). Estos datos se muestran en la Figura 18. En la red estructural, los pacientes con EA mostraron un aumento significativo de las conexiones  $S_{occipital}^{intraH}$  y  $S_{central}^{intraH}$  respecto al resto de grupos (EA > controles:  $p < 10^{-20}$  en el lóbulo central; EA > DCLa:  $p = 0,011$  en el lóbulo occipital y  $p = 0,001$  en el lóbulo central). Las diferencias en el patrón de conexiones  $S_l^{intraH}$  fueron igualmente evidentes en la red funcional, aunque en diferentes direcciones en el lóbulo frontal (DCLa > EA:  $p = 0,002$ ), parietal (controles > EA:  $p < 10^{-20}$ ; DCLa > EA:  $p = 0,045$ ), límbico (EA > controles:  $p < 10^{-20}$ ; EA > DCLa:  $p = 0,004$ ) y central (EA > DCLa:  $p < 10^{-20}$ ). Las conexiones inter-lobulares ( $S_l^{interH}$ ) disminuyeron significativamente a medida que progresó la EA para las conexiones estructurales en el lóbulo frontal (controles > EA:  $p = 0,018$ ) y temporal (controles > EA:  $p < 10^{-3}$ ; DCLa > EA:  $p = 0,035$ ), y para las conexiones funcionales en el lóbulo frontal (DCLa > EA:  $p = 0,029$ ) y parietal (controles > EA:  $p < 10^{-20}$ ; controles > DCLa:  $p = 0,001$ ; DCLa > EA:  $p = 0,014$ ); mientras que se observó la tendencia opuesta para las conexiones estructurales  $S_{central}^{interH}$  (EA > controles:  $p < 10^{-3}$ ; EA > DCLa:  $p = 0,003$ ) y funcionales  $S_{límbico}^{interH}$  (EA > controles:  $p < 10^{-20}$ ; EA > DCLa:  $p < 10^{-20}$ ).

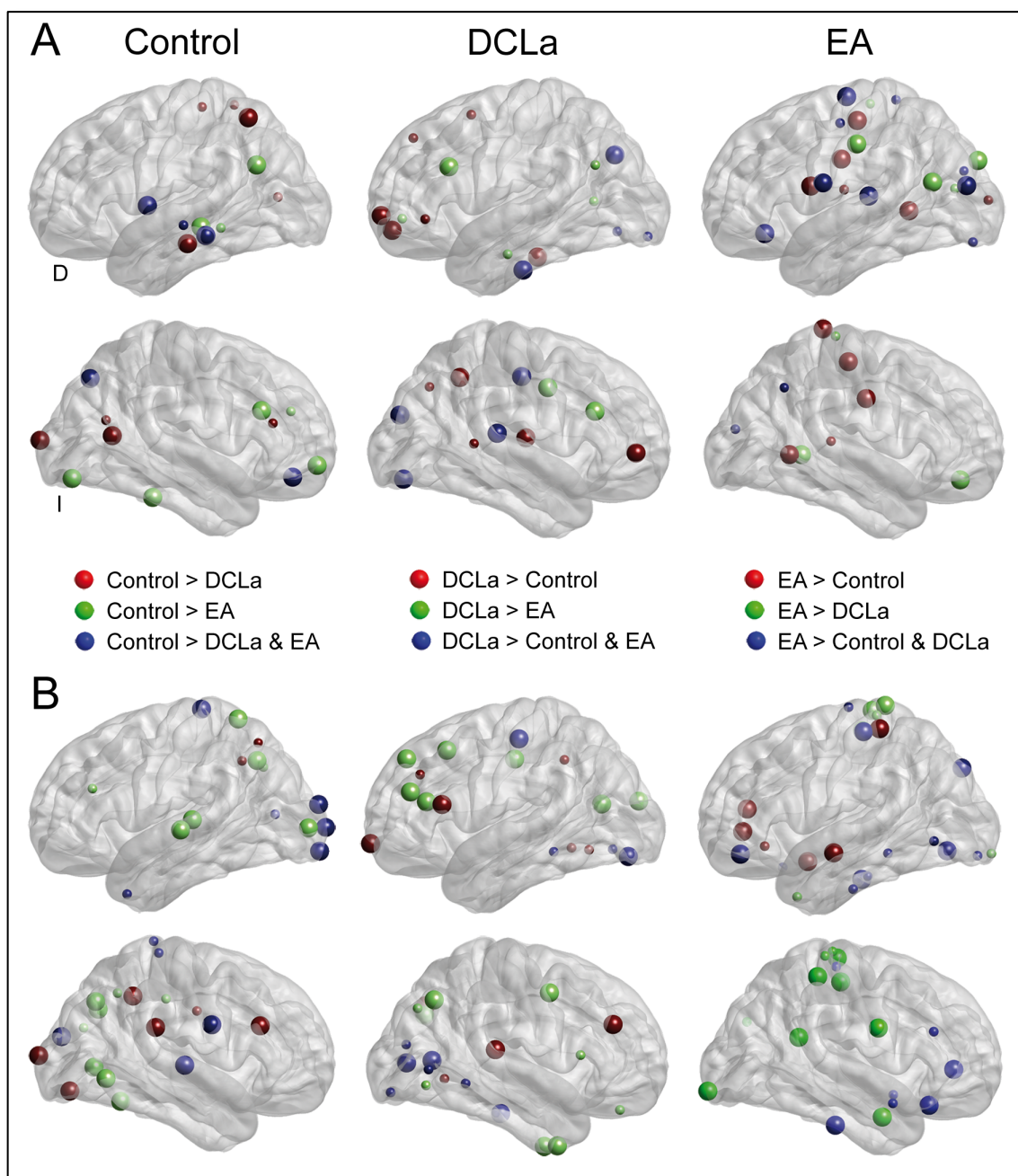
Finalmente, se determinó la preferencia de cada lóbulo cortical por las conexiones intra-lobulares (promoviendo la segregación) frente a las inter-lobulares (facilitando la integración), mediante la métrica  $S_l^{in/out}$  (Figura 18). En general, los resultados mostraron un incremento significativo de las conexiones intra-lobulares frente a las inter-lobulares durante la progresión de la EA que afectó a la mayoría de los lóbulos cerebrales. Más concretamente, este patrón de conectividad se observó en el lóbulo parietal (EA > controles:  $p = 0,003$ ) y temporal (EA > controles:  $p = 0,016$ ) en redes estructurales, y se extendió a todos los lóbulos de la corteza en redes funcionales (EA > controles:  $p < 10^{-20}$  en el lóbulo frontal y temporal;  $p = 0,001$  en el lóbulo límbico;  $p = 0,04$  en el lóbulo central; EA > DCLa:  $p = 0,016$  en el lóbulo frontal;  $p = 0,038$  en el lóbulo límbico;  $p = 0,025$  en el lóbulo central; DCLa > controles:  $p = 0,002$  en el lóbulo parietal;  $p = 0,001$  en el lóbulo temporal;  $p = 0,02$  en el lóbulo occipital).

### **5.8.5. Redistribución de los hubs globales en el DCLa y en la EA**

Los hubs globales son elementos clave en la transmisión de información entre regiones corticales distantes, al actuar como regiones pivotes en la coordinación del flujo de información (Rubinov & Sporns, 2010). Dado que la neuropatología de la EA afecta en mayor grado a estas regiones (Buckner *et al.*, 2009), hemos evaluado cómo estos hubs globales cambian su localización anatómica durante el continuum envejecimiento normal-EA.

La Figura 19 muestra los hubs globales estructurales (panel A) y funcionales (panel B) para los que hubo diferencias entre grupos (el color de la esfera hace referencia al contraste de grupo). Los hubs globales se dividieron entre nodos que mostraban una alta conectividad dentro de su módulo (hubs provinciales, representados con esferas pequeñas) y nodos con un gran número de conexiones intermodulares (hubs conectores, representados con esferas de mayor tamaño). Las Tablas 9 y 10 muestran las regiones y áreas de Brodmann donde están localizados cada uno de estos hubs para cada contraste en la red estructural y funcional, respectivamente.

En las personas mayores sanas, los hubs globales estructurales se localizaron en la corteza prefrontal derecha, en la corteza temporal lateral del hemisferio izquierdo, y en regiones heteromodales del lóbulo parietal y occipital de ambos hemisferios. En el grupo con DCLa, la mayoría de estos hubs se localizaron en regiones frontales bilaterales, y solo un reducido número fue evidente en el lóbulo temporal del hemisferio izquierdo, concretamente en el giro temporal inferior. En cuanto a las regiones posteriores, la principal diferencia al comparar el grupo con DCLa con los controles fue la mayor presencia de hubs provinciales. Los pacientes con EA no mostraron hubs en el lóbulo temporal y un solo hub en el lóbulo frontal, en la corteza prefrontal ventrolateral a nivel bilateral. Por el contrario, este grupo mostró un incremento de las conexiones de largo alcance en las áreas centrales, especialmente notable en el hemisferio izquierdo.



**Figura 19.** Localización de los hubs globales (según en el grado del nodo) en la red estructural (**A**) y funcional (**B**) para el grupo control, y para los individuos con DCLa y EA. La esferas de menor tamaño representan aquellas regiones con un gran número de conexiones intramodulares (hubs provinciales) mientras que las esferas de gran tamaño muestran las regiones con un mayor número de conexiones intermodulares (hubs conectores). El color de cada esfera se refiere a un contraste de grupo particular. I = Izquierdo; D = Derecho.

En la red funcional (Figura 19B), las personas mayores sanas mostraron una gran cantidad de hubs globales conectores en regiones parietales y occipitales a nivel bilateral y un número mucho más reducido en regiones temporales y frontales. Los hubs globales funcionales se trasladaron desde regiones posteriores en el grupo control hacia zonas más anteriores en DCLa y EA. Esta anteriorización fue más evidente en el hemisferio izquierdo, en el caso de los DCLa, y bilateral en el caso de los pacientes con EA. Cuando comparamos estos dos últimos grupos observamos importantes diferencias en la localización de los hubs dentro del lóbulo frontal. En particular, los DCLa presentaron un mayor número de hubs conectores funcionales en la corteza prefrontal dorsolateral, mientras que los pacientes con EA mostraron un mayor número en la corteza prefrontal ventrolateral. Tal como ocurrió en la red estructural, las regiones centrales también adquirieron el papel de hub conector en la red funcional en los pacientes con EA, sugiriendo que estas regiones podrían jugar un papel fundamental en el proceso de reorganización topológica estructural y funcional asociado a la neurodegeneración.



**Tabla 9.** Localización anatómica de los hubs globales estructurales.

Hubs conectores			Hubs provinciales		
Región cortical	AB	$p <$	Región cortical	AB	$p <$
<b>Control &gt; DCLa</b>					
D Giro Frontal Medio	11	0,01	I Giro Temporal Medio	21	0,04
I Giro Temporal Superior	22	0,001			
I Giro Temporal Medio	21	0,008			
D Precuneo	7	0,001			
<b>Control &gt; EA</b>					
D Giro Frontal Superior	10	0,04	D Giro Frontal Medio	10	0,03
D Giro Frontal Medio	46	0,03	I Giro Temporal Medio	21	0,03
I Giro Temporal Medio	21	0,03			
D Giro Fusiforme	36	0,04			
I Giro Temporal Medio	39	0,004			
D Giro Occipital Inferior	18	0,04			
<b>Control &gt; DCLa &amp; EA</b>					
I Giro Temporal Inferior	20	0,001	D Giro Frontal Medio	46	0,02
I Lóbulo Parietal Superior	7	$10^{-20}$	I Giro Postcentral	3	0,02
D Giro Temporal Medio	39	0,02	I Precuneo	7	0,03
D Cuneo	18	0,04	D Giro Temporal Medio	39	0,05
			I Cuneo	23	0,02
<b>DCLa &gt; Control</b>					
D Giro Precentral	4	0,03	I Giro Lingual	18	0,001
I Giro Temporal Inferior	20	0,04	I Giro Lingual	18	0,03
D Giro Temporal Transverso	41	0,002			
I Precuneo	19	0,01			
D Giro Lingual	18	0,003			
D Cuneo	18	0,005			
<b>DCLa &gt; EA</b>					
D Giro Frontal Medio	46	0,006	I Giro Frontal Medial	10	0,03
I Giro Frontal Medio	9	0,004	I Giro Fusiforme	20	0,005
D Giro Cingulado	24	0,006	I Cingulado Posterior	30	0,002
			I Giro Temporal Medio	39	$10^{-20}$
<b>DCLa &gt; Control &amp; EA</b>					
I Giro Frontal Superior	10	0,03	I Giro Frontal Superior	8	$10^{-4}$
I Giro Frontal Medial	10	0,05	I Giro Frontal Medio	47	0,03
D Giro Frontal Inferior	10	0,02	I Giro Frontal Medio	6	0,02
D Giro Temporal Superior	13	0,02	D Giro Temporal Medio	21	0,02
I Giro Fusiforme	20	0,05	D Precuneo	19	0,02
D Lóbulo Parietal Inferior	40	0,05			

**EA > Control**

I Giro Frontal Inferior	47	0,008	I Giro Precentral	4	0,02
I Giro Precentral	6	0,02	I Giro Postcentral	5	0,007
I Giro Precentral	6	0,02	D Lóbulo Parietal Inferior	40	0,006
I Giro Temporal Transverso	41	0,04	I Giro Occipital Medio	19	0,002
I Giro Occipital Medio	19	0,02	D Giro Occipital Medio	19	0,001
			I Giro Fusiforme	18	0,03

**EA > DCLa**

D Giro Frontal Medio	11	0,05	I Giro Postcentral	3	0,02
I Giro Postcentral	3	0,02	D Giro Frontal Medial	6	0,003
D Giro Lingual	19	0,03	I Cuneo	17	0,02
I Giro Temporal Medio	39	0,05			
I Cuneo	19	10 <sup>-3</sup>			

**EA > Control & DCLa**

I Giro Frontal Inferior	44	0,05	I Insula	13	0,02
D Giro Precentral	4	0,02	I Giro Precentral	4	0,01
I Giro Precentral	4	0,05	D Giro Temporal Superior	22	0,008
I Giro Postcentral	3	0,005	I Cuneo	18	0,02
D Giro Postcentral	3	0,009			
I Giro Frontal Superior	6	0,02			
I Lóbulo Occipital	19	0,04			
D Giro Lingual	18	0,03			

Nota: AB: Área de Brodmann; D: derecho; I: izquierdo.

**Tabla 10.** Localización anatómica de los hubs globales funcionales.

Hubs conectores			Hubs provinciales		
Región cortical	AB	$p <$	Región cortical	AB	$p <$
<b>Control &gt; DCLa</b>					
D Giro Precentral	6	0,006	I Giro Temporal Superior	38	0,009
D Giro Temporal Superior	22	0,04	D Giro Precentral	4	$10^{-20}$
I Giro Postcentral	3	0,03	D Giro Frontal Superior	6	0,008
D Cuneo	18	0,04	I Cuneo	23	0,05
I Giro Occipital Medio	18	0,006			
I Giro Lingual	17	$10^{-20}$			
I Cuneo	18	0,004			
<b>Control &gt; EA</b>					
I Giro Temporal Superior	22	0,01	I Giro Frontal Medio	46	0,003
I Giro Temporal Superior	41	0,03	D Giro Postcentral	2	0,04
I Lóbulo Parietal Superior	7	0,004	D Lóbulo Parietal Inferior	40	0,02
D Giro Fusiforme	37	0,02	I Precuneo	7	0,004
D Giro Occipital Medio	37	0,007	D Cuneo	7	0,02
I Lóbulo Parietal Inferior	39	$10^{-20}$	D Precuneo	31	0,003
D Precuneo	7	0,003			
D Precuneo	19	0,02			
D Giro Lingual	18	0,004			
I Cuneo	18	0,002			
<b>Control &gt; DCLa &amp; EA</b>					
D Giro Frontal Medio	46	0,01	D Giro Precentral	4	0,007
D Insula	13	0,007	I Lóbulo Parietal Inferior	40	0,005
D Lóbulo Parietal Inferior	40	0,008	I Lóbulo Parietal Superior	7	$10^{-20}$
D Giro Fusiforme	19	0,001			
D Cuneo	18	0,03			
<b>DCLa &gt; Control</b>					
I Giro Postcentral	3	0,002	I Giro Parahipocampal	35	0,004
D Giro Parahipocampal	35	0,05	D Giro Parahipocampal	19	0,02
D Cingulado Posterior	30	0,02	D Giro Temporal Inferior	37	0,008
D Cuneo	17	0,04	I Giro Lingual	18	$10^{-20}$
I Giro Lingual	18	0,02	D Cuneo	18	0,006
			D Giro Fusiforme	18	0,004
<b>DCLa &gt; EA</b>					
I Giro Frontal Superior	8	0,02	D Giro Recto	11	0,006
I Giro Frontal Medio	10	$10^{-20}$	D Giro Precentral	44	0,02
I Giro Frontal Medio	46	0,03	D Giro Occipital Inferior	19	0,006
I Giro Frontal Medio	8	$10^{-20}$	D Precuneo	19	0,03
D Giro Temporal Superior	38	0,02			

D Giro Precentral	6	0,04		
D Uncus	20	0,05		
I Giro Precentral	4	0,02		
D Lóbulo Parietal Inferior	39	0,02		
I Cuneo	18	0,04		
D Cuneo	7	0,001		
I Cuneo	18	0,02		
<b>DCLa &gt; Control &amp; EA</b>				
I Giro Frontal Superior	10	0,05	I Giro Frontal Superior	9 0,02
D Giro Frontal Superior	9	0,003	I Lóbulo Parietal Inferior	40 0,003
I Giro Frontal Inferior	45	0,001	I Giro Fusiforme	37 0,05
D Giro Temporal Transverso	41	0,03	D Giro Lingual	19 0,007
D Precuneo	7	0,03	I Giro Fusiforme	37 0,03
<b>EA &gt; Control</b>				
I Giro Frontal Medio	11	10 <sup>-20</sup>	I Giro Recto	11 10 <sup>-20</sup>
I Giro Parahipocampal	36	0,002	I Giro Precentral	6 0,02
I Giro Postcentral	3	0,008	I Giro Temporal Inferior	20 0,03
I Giro Lingual	18	0,001	I Giro Fusiforme	20 0,009
I Cuneo	19	0,02	I Giro Parahipocampal	36 10 <sup>-20</sup>
			I Giro Occipital Medio	37 0,002
			I Giro Lingual	18 0,01
<b>EA &gt; DCLa</b>				
D Giro Temporal Medio	21	0,006	I Giro Temporal Superior	38 0,05
D Giro Precentral	6	0,02	D Giro Frontal Medial	6 10 <sup>-20</sup>
D Giro Precentral	4	0,019	D Giro Precentral	4 0,001
I Giro Precentral	4	0,006	I Giro Postcentral	3 0,008
D Giro Frontal Medial	6	0,04	D Cuneo	18 0,04
I Giro Postcentral	3	0,001	I Giro Lingual	17 0,001
D Lóbulo Parietal Inferior	40	0,009		
I Giro Postcentral	3	0,004		
D Cingulado Posterior	30	10 <sup>-20</sup>		
D Giro Lingual	17	0,03		
<b>EA &gt; Control &amp; DCLa</b>				
I Anterior Cingulate	32	10 <sup>-20</sup>	I Anterior Cingulate	32 10 <sup>-20</sup>
D Anterior Cingulate	32	10 <sup>-20</sup>	D Anterior Cingulate	32 10 <sup>-20</sup>
I Anterior Cingulate	32	0,001	D Giro Temporal Superior	38 10 <sup>-20</sup>
D Giro Frontal Medio	11	0,004	D Giro Temporal Medio	21 10 <sup>-20</sup>
I Giro Temporal Superior	38	0,002	D Giro Precentral	4 0,003
I Giro Temporal Medio	21	10 <sup>-20</sup>		
D Giro Fusiforme	20	0,008		
I Giro Postcentral	2	0,03		

Nota: AB: Área de Brodmann; D: derecho; I: izquierdo.

## **6. *DISCUSIÓN***

---



## 6. DISCUSIÓN

La organización de la corteza cerebral se caracteriza por su alto grado de eficiencia, que viene determinada por una masiva conectividad local y una capacidad estratégica de integración entre regiones distantes, propiedades que facilitan el coste energético y material de todo el sistema (Watts & Strogatz, 1998; Achard & Bullmore, 2007). Evidencias recientes han puesto de manifiesto que la topología de las redes estructurales del cerebro humano varía considerablemente en función de la escala de parcelación empleada (Fornito *et al.*, 2010; van Wijk *et al.*, 2010; Zalesky *et al.*, 2010). El presente trabajo muestra que una parcelación cortical integrada por regiones de 250 mm<sup>2</sup> contiene propiedades de SW superiores a las mostradas por parcelaciones basadas en atlas de neuroimagen convencionales. Además, y al contrario de lo que sucede con las parcelaciones de mayor resolución, este esquema de parcelación óptima posee una elevada capacidad de integración al mismo tiempo que mantiene un alto número de conexiones.

Por otra parte, estudios previos sugieren que cada región cortical contribuye de manera específica tanto al mantenimiento de las propiedades topológicas de la red (Sepulcre *et al.*, 2010) como al patrón de acoplamiento E-F resultante (Honey *et al.*, 2009). Tal como se deriva de los estudios topológicos realizados en primates (Felleman & Van Essen, 1991) y humanos (Sepulcre *et al.*, 2010), nuestro trabajo ha confirmado que las personas mayores sanas también muestran una mayor densidad de conexiones a nivel local (hubs locales) en las áreas sensoriomotoras y visuales de la corteza cerebral. Estas conexiones locales tienen además un mayor nivel de acoplamiento E-F que el resto de conexiones corticales, sobre todo si las regiones con las que se asocian forman parte de los módulos de la red. Al igual que ocurre en jóvenes (Buckner *et al.*, 2009; Modha & Singh, 2010; Sepulcre *et al.*, 2010), en las personas mayores las regiones con mayor densidad de conexiones de largo alcance (hubs globales) también se localizan en áreas de asociación heteromodal de la corteza, siendo precisamente estas regiones las más vulnerables ante ataques de la red.

Las lesiones que caracterizan a la EA, aunque afectan de manera heterogénea a distintas áreas de la corteza cerebral, son especialmente profusas en determinadas regiones (Buckner *et al.*, 2009) y afectan de manera especial a las conexiones de larga distancia (Liu *et al.*, 2014), lo que conduce a desequilibrio entre segregación/integración de la información (He *et al.*, 2008; Dubovik *et al.*, 2013). El presente trabajo ha analizado las propiedades topológicas de la corteza cerebral a lo largo del continuum envejecimiento normal-patológico. Nuestros análisis muestran que cuanto mayor es la neurodegeneración más acentuada se vuelve la segregación de la corteza cerebral y la disminución de integración global, hemisférica y lobular. Estos resultados fueron especialmente evidentes en la red funcional, obtenida con imágenes cerebrales de PET-FDG. Además, hemos observado que el acoplamiento E-F se afecta de diferente manera en las fases preclínicas y clínicas de la enfermedad, en función del tipo de conexiones. En conjunto, estos resultados apuntan a que la topología anátomo-funcional de la corteza cerebral sufre un proceso de reorganización durante el continuum envejecimiento normal-EA, probablemente como resultado del avance de las lesiones cerebrales, que afecta de forma diferencial a la eficiencia y capacidad de procesamiento de las redes corticales estructurales y funcionales.

### **6.1. Influencia de la escala de parcelación sobre la topología de la corteza cerebral**

Uno de los aspectos metodológicos más determinantes en estudios de modelado de la corteza es la resolución del esquema de parcelación empleado. Hasta la fecha, los estudios basados en la Teoría de Grafos han establecido el número de regiones corticales considerando atlas anatómicos bien establecidos (p.e., He *et al.*, 2007; Bassett *et al.*, 2008; Hayasaka & Laurienti, 2010), áreas con mayor coherencia funcional (Dhillon *et al.*, 2014) o parcelando aleatoriamente la corteza en regiones de igual tamaño sin atender a criterios anátomo-funcionales (Zalesky *et al.*, 2010). Esta combinación de aproximaciones impide comparar los atributos topológicos obtenidos en los diferentes estudios (Sanabria-Díaz *et al.*, 2010).



Estudios recientes coinciden en señalar que las propiedades SW del cerebro humano varían significativamente con la escala de parcelación en redes construidas a partir de DTI (Zalesky *et al.*, 2010), RMf (Fornito *et al.*, 2010) o MEG (van Wijk *et al.*, 2010). El presente trabajo confirma estos hallazgos y los extiende a redes morfométricas construidas a partir de valores de espesor cortical. Nuestros resultados muestran que utilizar parcelaciones corticales de mayor resolución incrementa el coeficiente de *clustering* ( $\gamma_p$ ), la eficiencia local ( $E_{loc}$ ) y los atributos SW de la red estructural cortical ( $\sigma$  y  $E_{lg}$ ). Sin embargo, si la resolución es demasiado alta, aumenta el *path length* ( $\lambda_g$ ) y disminuye la eficiencia global ( $E_{glob}$ ), lo que supone una reducción de las propiedades globales e integradoras de la red. En estudios realizados con DTI, se han encontrados resultados en la misma dirección (Zalesky *et al.*, 2010). Por ejemplo, mientras que nuestra parcelación de 1000 regiones al 5% de *sparsity* mostró un nivel de clusterización  $\gamma_p \approx 4$  y de eficiencia global  $E_{glob} \approx 0,95$ ; la parcelación de 1000 regiones basada en redes DTI mostró valores de  $\gamma_p \approx 15$  y  $E_{glob} \approx 0,2$ . Es decir, que para un mismo nivel de resolución, las redes DTI están entre 3 y 4 veces más segregadas que las construidas a partir de espesor cortical. Aunque se desconoce la causa de esta discrepancia, podría radicar en la incapacidad de determinados algoritmos de tractografía para trazar haces de fibras de larga distancia lo que conduciría a que la red presentara finalmente una baja capacidad de integración (Owen *et al.*, 2013b). Alternativamente, los diferentes resultados arrojados por estas dos aproximaciones podrían deberse al proceso de parcialización empleado en el momento de hacer las correlaciones. En el presente estudio se ha eliminado del valor de correlación interregional la influencia ejercida por el resto de las regiones de la corteza. Debido a que regiones vecinas suelen compartir valores de espesor cortical muy similares, la parcelación tiende a disminuir con mayor intensidad la influencia de la correlación existente entre regiones cercanas, reduciéndose así el número de conexiones de corto alcance, lo que podría generar redes con un menor nivel de segregación.

Las redes estructurales no son las únicas que se ven profundamente afectadas por la escala de parcelación. Estudios recientes han revelado que las parcelaciones de alta resolución

también producen una mayor segregación y una menor capacidad de integración en redes funcionales construidas a partir de RMf (Fornito *et al.*, 2010) y de MEG (van Wijk *et al.*, 2010). En el trabajo de RMf, la diferencia entre las propiedades topológicas de las distintas parcelaciones fue considerablemente menor que las descritas en el presente estudio. Esto podría deberse a la elección de un *sparsity* mínimo de análisis del 10%, dado que a ese nivel de *sparsity* nuestros resultados tampoco muestran grandes diferencias entre parcelaciones. Este fenómeno apunta a que emplear un *sparsity* óptimo (<10%) podría favorecer la emergencia de las diferencias topológicas entre diferentes redes corticales.

Por otra parte, cabe destacar que el máximo porcentaje de conexiones significativas (máximo *sparsity* significativo en la Tabla 2) se redujo a medida que incrementó el número de regiones incluidas en la parcelación. Este resultado sugiere que las parcelaciones integradas por un elevado número de regiones (y por lo tanto de variables a correlacionar) disminuyen intrínsecamente la potencia estadística y pierden sensibilidad y especificidad a la hora de detectar la relación existente entre pares de variables (Peng *et al.*, 2009).

Por otra parte, los grafos corticales basados en atlas de neuroimagen incluyen en el mismo modelado tanto las conexiones interhemisféricas como los tractos de fibras nerviosas que conectan distintos lóbulos de la corteza cerebral (longitudes de fibras de 30 a 100 mm) (Schüz & Braitenberg, 2002). Sin embargo, el tamaño de las regiones en estos atlas es demasiado grande como para detectar el sistema de fibras U que conecta regiones corticales adyacentes (longitudes de fibras de 3 a 30 mm) (Schüz & Braitenberg, 2002). Para estimar de una manera más precisa la escala de parcelación cortical que contenga al sistema de fibras U, incluimos en nuestros análisis regiones corticales con forma aproximadamente circular y asumimos una longitud axonal máxima de 30 mm en línea recta. Bajo estas condiciones, el área de región necesaria para incluir al sistema de fibras U debe ser inferior a  $\pi \cdot 30/2^2 = 707 \text{ mm}^2$ , lo que se corresponde con esquemas de parcelación integrados por un mínimo de 200 regiones corticales. Por lo tanto, es posible que el sistema de fibras U pudiera estar contribuyendo al drástico incremento de eficiencia local asociado a las parcelaciones de alta resolución entre las

que se encuentran aquellas consideradas óptimas en nuestro estudio (entre 540 y 600 regiones corticales).

## **6.2. Influencia del envejecimiento sobre la topología anátomo-funcional de la corteza cerebral**

La segregación funcional está en gran medida determinada por la capacidad de la red para producir integración funcional (Stam, 2010; Gong *et al.*, 2012). Lo que significa que la conectividad cortical local, implicada en la realización de funciones altamente especializadas, depende del nivel de conectividad global subyacente a la mayoría de las funciones cognitivas superiores. Esta organización jerarquizada facilita la eficiencia local y global del procesamiento de la información manteniendo un coste energético y material relativamente bajo (Watts & Strogatz, 1998; Achard & Bullmore, 2007).

El envejecimiento deteriora el balance entre los elementos locales y globales de la red cortical (Wang *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2012; Zhu *et al.*, 2012). Esta idea encuentra soporte experimental en estudios de neuroimagen estructural que muestran que el deterioro cognitivo asociado a la edad no sólo se relaciona con los cambios corticales locales sino también con los fallos que se producen en las conexiones que comunican regiones distantes (O'Sullivan *et al.*, 2001). Por otra parte, estudios de RMf en el estado de reposo cerebral han encontrado que la reducción de la eficiencia local y global durante el envejecimiento se vuelve especialmente evidente en regiones del lóbulo frontal y temporal (Achard & Bullmore, 2007). Más concretamente, el envejecimiento produce una segregación antero-posterior del circuito fronto-cingulado-parietal responsable del estado de reposo cerebral (Meunier *et al.*, 2009a; Chen *et al.*, 2011), evidenciado por un incremento de las conexiones intramodulares en regiones frontales y parietales, y por una disminución de la conectividad intermodular. Este deterioro de la capacidad de integración frontal y parietal a nivel modular podría estar relacionado con la pérdida de conectividad intrahemisférica e interhemisférica observado en el presente trabajo (Figura 18). Estos resultados parecen no limitarse al estado de reposo, sino

que también se observan durante diferentes fases de formación de la memoria (Wang *et al.*, 2010).

Por otra parte, el incremento del *path length* observado durante el envejecimiento se ha relacionado también con una disminución progresiva de las conexiones frontoparietales (Wang *et al.*, 2010). Nuestros resultados muestran que las personas mayores sanas presentan una reducción de los hubs globales modulares funcionales del lóbulo frontal, los cuales se restringen prácticamente a regiones orbitofrontales y de la corteza cingulada anterior (ver Figura 11). Esta disminución de la centralidad y modularidad frontal parece compensarse con un incremento de los hubs globales modulares funcionales en regiones de la corteza somatosensorial primaria, el giro temporal medio y el giro parahipocampal. Además, la concentración de hubs globales funcionales en regiones de la red por defecto (e.g., cíngulo posterior, giro angular y precuneo) viene a confirmar el elevado nivel de conectividad que mantiene esta red en el estado de reposo cerebral. La conectividad entre determinadas regiones responsables de las redes de reposo cerebral ha sido previamente descrita mediante la inyección de trazadores en la corteza cerebral de monos (Cavada & Goldman-Rakic, 1989). Las regiones corticales que integran la red por defecto son responsables de funciones ejecutivas como la memoria de trabajo, la actividad mental introspectiva, el control ejecutivo y la planificación (Fair *et al.*, 2008), capacidades cognitivas que han mostrado ser especialmente vulnerables al proceso de envejecimiento (Salthouse *et al.*, 2003). En este sentido, el déficit ejecutivo que caracteriza al envejecimiento podría ser en parte una consecuencia del deterioro de la microestructura de la materia blanca que conecta estas regiones (O'Sullivan *et al.*, 2001; Charlton *et al.*, 2006). Diversos estudios han mostrado además una menor desactivación de las regiones de la red por defecto durante el envejecimiento, fenómeno que podría tener importantes implicaciones para el desarrollo de funciones cognitivas superiores durante el procesamiento activo de la información (Lustig *et al.*, 2003; Grady *et al.*, 2006; Miller *et al.*, 2008).

Que la capacidad de integración de la corteza cerebral se concentre en determinadas regiones (hubs globales) tiene suma importancia para el envejecimiento y algunas enfermedades neurodegenerativas, ya que un daño específico de la conectividad en estas estructuras disminuye la capacidad computacional de toda la corteza cerebral (Buckner *et al.*, 2009; de Haan *et al.*, 2012a, He *et al.*, 2013). De esta manera, la capacidad de la red para seguir operando ante daños regionales se convierte también en un aspecto de gran importancia evolutiva ya que podría ser clave para determinar si la corteza cerebral será capaz de mantener a lo largo del tiempo determinadas funciones cognitivas superiores (Achard *et al.*, 2006). La Teoría de Grafos establece que el principal factor que condiciona la resistencia de una red es la distribución de las conexiones entre regiones (grado de los nodos) (Albert & Barabasi, 2002). Actualmente, no existe consenso sobre si esta distribución sigue en la red cortical una ley de escala libre (Eguiluz *et al.*, 2005; van den Heuvel *et al.*, 2008) o una ley exponencial truncada (He *et al.*, 2007; Gong *et al.*, 2009a). La distribución exponencial truncada establece que, llegado a un punto, el grado de los nodos deja de aumentar de manera exponencial; es decir, los hubs no pueden incrementar indefinidamente su conectividad, restricción que no está presente en la ley de escala libre. Aunque ambos tipos de redes han mostrado una resistencia similar ante ataques aleatorios, la eliminación selectiva de hubs produce un mayor daño en redes de escala libre, dada la mayor conectividad que a priori presentan estos nodos (Albert *et al.*, 2000).

Nuestros resultados (ver Figura 5) confirman que la red cortical estructural sigue una ley exponencial truncada (Achard *et al.*, 2006; He *et al.*, 2007; Gong *et al.*, 2009a). En redes con esta arquitectura, son escasos los hubs con un gran número de conexiones, lo que podría explicarse tanto por el elevado coste energético y material asociado a este exceso de conectividad (Laughlin & Sejnowski, 2003) como por el propio proceso de desarrollo embrionario, ya que las limitaciones espaciales y geométricas durante la formación del sistema nervioso hacen que el crecimiento axonal y dendrítico sea muy dependiente de la distancia entre regiones, lo que supone una disminución en el número de conexiones de mayor longitud y en el número de regiones que un hub puede alcanzar (Kaiser & Hilgetag, 2004). Nuestros

resultados también revelaron que la red cortical estructural fue especialmente resistente a los ataques dirigidos (Figura 12), y especialmente vulnerable ante ataques de hubs globales, tanto directos como indirectos, sobre todo en la red funcional.

Por una parte, estos resultados avalan la hipótesis de que la distribución exponencial truncada es, en parte, responsable de la integridad de la red cortical (Achard *et al.*, 2006; Albert & Barabasi, 2002), aspecto del cual se derivan importantes implicaciones para entender cómo un sistema complejo, como la corteza cerebral, puede seguir operando en presencia de fallos (lesiones) localizados. Por otra parte, la vulnerabilidad de la red ante los ataques a hubs globales subraya el importante papel que juegan estas regiones como estaciones integradoras (Sepulcre *et al.*, 2010). Este fenómeno adquiere una especial relevancia en la EA, ya que la mayor densidad de lesiones se localizan en regiones heteromodales (Braak & Braak, 1991), impidiendo que la red integre la información de manera eficiente. Ello explicaría la correlación existente entre la disminución de integración cortical y el deterioro cognitivo progresivo que sufren los pacientes con EA (Wang *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2014).

### **6.3. Acoplamiento de redes corticales E-F durante el envejecimiento normal**

Aunque diversos estudios apuntan a que la conectividad funcional que caracteriza a la red por defecto viene determinada por el su conectividad anatómica subyacente (Koch *et al.*, 2002; Greicius *et al.*, 2009; Honey *et al.*, 2009; van den Heuvel *et al.*, 2009a), hasta la fecha no existe una validación histológica del sustrato anatómico de dicha red. Trabajos recientes que combinan DTI y RMf han mostrado que la red por defecto no solo se caracteriza por una gran coherencia funcional sino que además tiene asociada un alto grado de conectividad estructural (Horn *et al.*, en prensa). La evolución de este patrón de conectividad anátomo-funcional de la red por defecto es clave en la consolidación de funciones cognitivas y sociales que alcanzan su madurez durante la adolescencia (Stevens *et al.*, 2009; Supekar *et al.*, 2010). Además, su deterioro está asociado a determinadas patologías cerebrales (Weng *et al.*, 2010; Dalwani *et al.*, 2014). En esta dirección, estudios previos han mostrado que regiones pertenecientes a esta

red, como la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior, muestran un reducido número de conexiones anatómicas y funcionales en niños, pero que la conectividad funcional entre estas regiones aumenta de manera progresiva durante la adolescencia hasta alcanzar su máximo en la edad adulta (Supekar *et al.*, 2010). Además, cabe destacar que la conectividad estructural entre la corteza cingulada posterior y determinadas regiones del lóbulo temporal medial (que también pertenece a la red por defecto) es menor en niños que en adultos, a pesar de que ambos grupos muestran un grado similar de conectividad funcional entre ambas regiones (Supekar *et al.*, 2010), observándose también un incremento del acoplamiento E-F entre estas regiones durante la adolescencia.

En el presente trabajo, las redes corticales estructurales y funcionales fueron estimadas a partir de descriptores derivados exclusivamente de la sustancia gris, como son el espesor cortical y el consumo regional de glucosa. Nuestros análisis no fueron capaces de revelar patrones de conectividad funcional global entre las regiones que integran la red por defecto, aunque sí observamos que regiones específicas de esta red, como la corteza cingulada, mostraban niveles elevados de conectividad global tanto a nivel estructural como funcional durante el envejecimiento (Figura 10, filas 3 y 4). Este resultado avala el papel que juega la corteza cingulada en la integración cortical, tanto en redes estructurales (Nijhuis *et al.*, 2013) como funcionales (Fransson & Marrelec, 2008). En la misma línea, estudios previos han confirmado la relación entre la integridad de la conectividad anatómica y funcional de la corteza cingulada y los niveles de procesamiento emocional (Wang *et al.*, 2009) y atencional (Carlson *et al.*, 2013). Este alto grado de solapamiento en regiones definidas funcionalmente por la red por defecto pone de manifiesto el importante papel que tiene el acoplamiento E-F en el desarrollo de una eficiente topología cortical (Greicius *et al.*, 2009).

Nuestro estudio también reveló un mayor nivel de acoplamiento E-F entre nodos modulares, tanto para las conexiones locales como globales (Figuras 13 y 14). Cabe destacar, además, que la conectividad funcional predijo mejor el acoplamiento E-F que la estructural, poniendo de manifiesto que no solo los elementos estructurales se solapan con los funcionales (Honey *et*

*et al.*, 2009), sino que la red funcional también es capaz de predecir la conectividad estructural de la corteza cerebral (Greicius *et al.*, 2009). Trabajos realizados con simulaciones también han mostrado que la conectividad funcional guarda una alta correspondencia con la anatomía subyacente, al encontrar un alto grado de coincidencia entre la localización de los hubs estructurales y funcionales (Honey *et al.*, 2007). De manera similar, Meunier y colaboradores (2009b) han encontrado que la conectividad funcional que subyace al estado de reposo presenta una modularidad jerarquizada coherente con la organización multiescala que caracteriza a la anatomía cerebral. Nuestros resultados mostraron además que el mayor nivel de acoplamiento E-F en los módulos se producía para las conexiones locales, avalando el papel que juegan estos elementos en el acoplamiento entre redes estructurales y funcionales. Hasta el momento, este fenómeno no ha sido descrito por los estudios E-F basados en DTI y RMf, hecho que podría venir motivado una vez más por la incapacidad de la DTI para estimar las conexiones intracorticales locales (fibras U) (Jones *et al.*, 2013).

#### **6.4. Alteraciones de la topología de la corteza cerebral en el continuum envejecimiento normal-EA**

Los cambios de topología cortical asociados a la EA no responden a un patrón homogéneo de lesiones cerebrales, sino que la fisiopatología parece afectar de manera específica a regiones muy concretas, quedando otras áreas de la corteza relativamente intactas (Braak & Braak, 1991; Buckner *et al.*, 2009). Estos daños cerebrales tienen su origen en la acumulación de agregados de proteína beta-amiloide (A $\beta$ ) y de ovillos neurofibrilares (ONF) que ocurren antes de que aparezcan los primeros síntomas de la enfermedad (Braak & Braak, 1991). Aunque estas lesiones producen inevitables alteraciones microestructurales en las neuronas de la corteza cerebral, también generan disfunciones sinápticas desde fases muy tempranas de la enfermedad, debido al efecto sinapto-tóxico del A $\beta$  soluble. La combinación de estos efectos podría causar importantes alteraciones topológicas de la corteza cerebral que pueden determinarse a partir de la Teoría de Grafos (Sheline *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2013; Binnewijzend *et al.*, 2014). Por ejemplo, estudios recientes sugieren que los análisis de conectividad



funcional estimados a partir de las alteraciones del metabolismo cerebral durante la EA podrían tener mayor poder de discriminación que el propio patrón de depósitos amiloides (Lehmann *et al.*, 2013).

Nuestros resultados han revelado que durante el continuum envejecimiento normal-EA se producen cambios topológicos tanto estructurales como funcionales que aunque siguen una evolución similar, muestran diferencias entre grupos mucho más acusadas a nivel funcional (Figuras 15-18). Así, mientras que para la mayoría de las métricas, la topología de la red estructural sólo distinguió a mayores sanos de pacientes con EA, el análisis funcional permitió extender estas diferencias a los sujetos con DCLa.

Los pacientes con EA mostraron un mayor aislamiento estructural del lóbulo temporal y parietal (métrica  $S_l^{in/out}$ ) en comparación con los mayores sanos (Figura 18). Este patrón de alteraciones regionales está en consonancia con las observaciones realizadas en estudios *post mortem* en los que se describe una importante acumulación de placas seniles y una pérdida significativa de la densidad sináptica en los lóbulos temporal y parietal de los pacientes con EA (Masliah *et al.*, 1989; Scheff & Price, 1993; Bigio *et al.*, 2002). Además, la presencia de placas amiloides en el lóbulo temporal muestra una fuerte correlación con el deterioro de la función cognitiva en estos pacientes (Perry *et al.*, 1981). En el caso del lóbulo parietal, la alteración de la función cognitiva parece estar más relacionada con la pérdida de densidad sináptica que con la cantidad de depósitos amiloides (Terry *et al.*, 1991). Estudios recientes de neuroimagen han revelado que la degeneración neurofibrilar de la corteza entorrinal y el hipocampo, que se produce durante las primeras etapas de la EA, produce una disminución tanto de la sustancia gris como de la integridad de la sustancia blanca cortical en el lóbulo temporal de pacientes con EA (Thompson *et al.*, 2003; Jeon *et al.*, 2012). Asimismo, el lóbulo parietal parece ser una región especialmente vulnerable a las lesiones de la EA, siendo su deterioro anatómico un excelente predictor de la evolución de DCLa a EA (Desikan *et al.*, 2009).

El presente trabajo también ha revelado que los lóbulos frontal, central y temporal en los pacientes con EA mantienen un menor número de conexiones estructurales con el resto de lóbulos del hemisferio contralateral, fenómeno que podría estar reflejando daños específicos en tractos de fibras nerviosas que cruzan a través del cuerpo calloso (Mielke *et al.*, 2009). De hecho, la afectación de la microestructura de la sustancia blanca cerebral se considera una de las principales causas que subyacen al deterioro de la integración cortical que presentan los sujetos con DCLa (Nir *et al.*, 2012) y los pacientes con EA (Lo *et al.*, 2010; Salat *et al.*, 2010). En esta dirección, diversos estudios realizados con DTI han descrito un deterioro del fornix (que contiene axones eferentes de la región hipocampal; Oishi *et al.*, 2012), del fascículo longitudinal superior (Douaud *et al.*, 2011) y del haz cingulado (Yoshiura *et al.*, 2002) en sujetos con DCLa y pacientes con EA. Sin embargo, los resultados del presente estudio no han revelado diferencias estructurales significativas entre controles y DCLa para la conectividad interlobular, sugiriendo que este tipo de análisis basados en correlaciones morfométricas no tiene sensibilidad suficiente para distinguir entre el envejecimiento normal y las fases preclínicas de la EA.

A pesar de que la hipótesis de la desconexión en la EA fue propuesta hace más de dos décadas (Morrison *et al.*, 1986), ha sido en los últimos años, gracias al avance de las técnicas de neuroimagen, cuando los postulados de esta hipótesis han comenzado a validarse experimentalmente mediante técnicas *in vivo* (para una revisión, ver Delbeuck *et al.*, 2003). Así, diversos estudios han confirmado que la conectividad funcional entre regiones de la red por defecto se encuentra especialmente deteriorada en pacientes con EA leve (Greicius *et al.*, 2004) y moderada (Sorg *et al.*, 2007). Este resultado es de especial interés ya que las estructuras cerebrales que conforman la red por defecto son las que presentan una mayor carga de amiloide e hipometabolismo (Sheline *et al.*, 2010; Adriaanse *et al.*, 2014). En el presente estudio, el aumento del coeficiente de *clustering* y la disminución del *outreach* (conectividad de largo alcance) en los pacientes con EA confirma la consolidación de comunidades locales a expensas de la comunicación intermodular, lo que produce redes corticales más segregadas (Figura 15). Este proceso de segregación cortical asociado a la EA

ha sido previamente descrito en redes morfométricas construidas a partir de las correlaciones de valores de espesor cortical (He *et al.*, 2008) y de volumen de sustancia gris (Yao *et al.*, 2010), pero contrasta con lo observado en las redes morfométricas obtenidas en sujetos individuales. En este sentido, estudios recientes han mostrado que los individuos con DCLa que mostraron una rápida progresión hacia la EA presentaron una disminución significativa de la conectividad local con el tiempo (6, 12 y 24 meses) (Li *et al.*, 2012). Sin embargo, otros trabajos, empleando aproximaciones similares, también han encontrado que los pacientes con EA describen una topología cortical menos segregada y más aleatorizada (Tijms *et al.*, 2012). Esta divergencia de resultados entre redes morfométricas poblacionales (He *et al.*, 2008; Yao *et al.*, 2010) e individuales (Li *et al.*, 2012; Tijms *et al.*, 2012) podría resultar de las importantes diferencias existentes en el proceso de construcción de la red cortical estructural a nivel individual, siendo necesarias futuras investigaciones para resolver esta cuestión.

Actualmente no existe un consenso acerca de cómo evoluciona el patrón de conectividad funcional durante la EA (para una revisión ver Tijms *et al.*, 2013b). Así, estudios previos realizados con EEG, MEG y RMf en pacientes con EA han mostrado tanto incrementos (Zhao *et al.*, 2012) como disminuciones (Supekar *et al.*, 2008; de Haan *et al.*, 2009; Stam *et al.*, 2009) de la clusterización ( $\gamma_g$ ), así como un mayor (Stam *et al.*, 2007b; Zhao *et al.*, 2012) o menor (de Haan *et al.*, 2009; Stam *et al.*, 2009; Sanz-Arigita *et al.*, 2010) *path length* normalizado ( $\lambda_g$ ) de la red cortical. Los estudios que muestran una correlación inversa entre el  $\lambda_g$  y el cociente intelectual en adultos sanos (Li *et al.*, 2009; van den Heuvel *et al.*, 2009b) apuntan a que la reducción de la capacidad de integración de la red cortical es el principal correlato del deterioro cognitivo progresivo asociado a la EA (Mitchell *et al.*, 2012). Esta hipótesis se ve apoyada por otros trabajos que encuentran una asociación entre el cociente intelectual y el nivel de integración de la red fronto-parietal en adultos jóvenes (para una revisión ver Jung & Haier, 2007). La capacidad de integración de determinadas subredes como la red por defecto también se ve reducida durante la EA, mostrando un debilitamiento de las interacciones funcionales entre regiones así como de la conectividad antero-posterior (Toussaint *et al.*, 2014). En esta

misma línea, nuestros resultados mostraron que aunque en la red cortical funcional el *path length* normalizado ( $L_p^w$ ) no difirió significativamente entre los diferentes grupos (Figura 15), la métrica *outreach* ( $O_p^w$ ) sí mostró un deterioro significativo de la integración a medida que el envejecimiento se tornaba patológico. La disminución de la integración y el aumento de la segregación cortical ( $C_p^w$ ) también se manifestó a nivel hemisférico ( $IH_p^w$ ) y lobular ( $S_l^{in/out}$ ) en los pacientes con EA.

La mayoría de estudios realizados hasta la fecha centrados en la descripción de la organización topológica funcional del cerebro en la EA se han realizado principalmente con EEG, MEG y RMf (Stam *et al.*, 2007a; de Haan *et al.*, 2009; Stam *et al.*, 2009; Sanz-Arigita *et al.*, 2010; Zhao *et al.*, 2012). Existen solo dos trabajos que hayan analizado la topología cortical de estos pacientes a partir de redes funcionales derivadas del consumo de glucosa regional (Sanabria-Diaz *et al.*, 2013; Seo *et al.*, 2013). De acuerdo con nuestros resultados, uno de estos estudios ha mostrado que los casos con DCLa y EA presentan una mayor segregación (incremento de la clusterización y de la eficiencia local), que contrasta con una reducción de la integración (aumento del *path length* y deterioro de la eficiencia global) (Sanabria-Diaz *et al.*, 2013). Sin embargo, otro trabajo ha descrito precisamente lo contrario, es decir, una disminución de la clusterización en la red cortical funcional de los pacientes con EA (Seo *et al.*, 2013). Son necesarios nuevos estudios para clarificar esta controversia, quizás incluyendo en el protocolo de análisis del PET procedimientos de corrección por volúmenes parciales o utilizando muestras más homogéneas de pacientes con EA.

El presente estudio mostró que, aunque los cambios topológicos estructurales y funcionales evolucionaron en la misma dirección durante la EA, la magnitud de estas alteraciones fue desigual (Figura 15). Esto contribuyó a generar diferencias en el nivel de acoplamiento entre ambas redes (E-F) durante el continuum envejecimiento normal-EA (Figura 16), revelando la existencia de una relación entre atrofia estructural y alteraciones metabólicas. En este sentido, Villain y colaboradores (2008) mostraron que la atrofia de l hipocampo que caracteriza a los pacientes con EA se relaciona de forma directa con la atrofia del fascículo cingulado que a su

vez muestra una alta correlación con el hipometabolismo de la corteza cingulada posterior, sugiriendo que el hipometabolismo podría ser el resultado de la atrofia hipocampal mediada por el fascículo cingulado. De manera similar, Chen y colaboradores (2013) describieron una importante pérdida de sustancia gris en las regiones más afectadas por las alteraciones funcionales en la EA. Otras propiedades topológicas funcionales como el coeficiente de *clustering* en sujetos con DCLa también muestra una clara correlación con la integridad de la microestructura de la sustancia blanca en regiones involucradas en procesos de memoria como el cingulado y el hipocampo (Pineda-Pardo *et al.*, 2014). Trabajos previos basados en la comparación de redes estructurales y funcionales han descrito alteraciones en el acoplamiento de redes E-F ante determinadas enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas (Skudlarski *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011; Schmidt *et al.*, 2014). Por ejemplo, Skudlarski y colaboradores (2010) estimaron la conectividad estructural y funcional en reposo cerebral en pacientes esquizofrénicos a partir de imágenes de DTI y RMf. Mediante un análisis de “K-means” dividieron la red por defecto en dos subcomponentes: el primero incluyó la corteza cingulada anterior y determinadas porciones del cingulado posterior mientras que el segundo componente incluyó regiones de la corteza parietal y de la corteza prefrontal dorsolateral. Este estudio reveló que aunque el primer componente no presentaba cambios significativos de conectividad anatómica entre controles y esquizofrénicos, la conectividad funcional incrementaba en los pacientes con esquizofrenia, correlacionando además este incremento con la gravedad de los síntomas clínicos. Por el contrario, aunque la conectividad funcional del segundo componente no mostró alteraciones en el grupo de esquizofrénicos, la conectividad estructural sí mostró un deterioro significativo. En consecuencia, la evolución asimétrica de la conectividad anatómica y funcional en ambos componentes de la red por defecto provocó un desacoplamiento E-F (Skudlarski *et al.*, 2010). De manera similar, otro estudio ha encontrado una relación significativa entre la duración de la epilepsia y el nivel de desacoplamiento entre redes E-F, correlación que no fue evidente al analizar las propiedades topológicas de ambas redes por separado (Zhang *et al.*, 2011). Ambos estudios vienen a confirmar que existe una relación entre el nivel de acoplamiento de las redes corticales E-F y la presencia y/o progresión de

determinadas enfermedades neuropsiquiátricas. Los resultados del presente estudio extienden esta conclusión al continuum envejecimiento normal-EA, mostrando que el nivel de acoplamiento E-F sigue una evolución asimétrica, con una disminución del acoplamiento para las conexiones de corto alcance y una potenciación de las conexiones de larga distancia (Figura 16). Este resultado fue especialmente evidente cuando se restringió el acoplamiento de redes E-F a hubs y módulos, sugiriendo que estas regiones son las que van a mostrar cambios más evidentes en el nivel de acoplamiento E-F durante el proceso neurodegenerativo.

Nuestros resultados revelan que los individuos con DCLa y los pacientes con EA muestran un aumento significativo de las conexiones funcionales de corto alcance a costa de un deterioro de las de media-larga distancia (100 mm) (Figura 17), sugiriendo una profunda reorganización funcional durante la evolución de la EA. En línea con estos resultados, estudios recientes han mostrado que en casos graves de EA son las conexiones de largo alcance (140 mm) las más afectadas (Liu *et al.*, 2014), resultando en un importante deterioro de la conectividad funcional fronto-parietal y fronto-occipital (Sanz-Arigita *et al.*, 2010). En nuestro caso, la disminución de conectividad funcional de larga distancia afectó de manera especial a la conectividad interhemisférica entre regiones no homólogas (80-120 mm). La desconexión entre hemisferios durante la EA ha sido descrita previamente empleando otras técnicas funcionales como el EEG (Lakmache *et al.*, 1998), MEG (Stam *et al.*, 2006) o la RMf (Liu *et al.*, 2014), y acaba fragmentando los extensos módulos interhemisféricos en submódulos de menor tamaño en cada hemisferio (Chen *et al.*, 2013b). En este sentido, se ha observado que los pacientes con EA muestran un rendimiento especialmente bajo en aquellas tareas cognitivas que requieren de una comunicación interhemisférica (Lakmache *et al.*, 1998). Son necesarios nuevos experimentos para determinar si el incremento de conectividad funcional entre regiones homólogas bilaterales encontrado en el presente trabajo se debe a una disminución del consumo de glucosa en estas regiones (Hoffman *et al.*, 2000), o si por el contrario se trata de un mecanismo compensatorio por el cual se potenciaría la comunicación entre regiones homólogas para contrarrestar la pérdida de las conexiones interhemisféricas de mayor longitud (Buldú *et al.*, 2011).

Las métricas de conectividad lobular consideradas en el presente trabajo ( $S_l^{in}$ ,  $S_l^{intraH}$ ,  $S_l^{interH}$  y  $S_l^{in/out}$ ) no fueron capaces de establecer diferencias en la topología de la red cortical estructural entre mayores sanos y sujetos con DCLa. Sin embargo, los sujetos con DCLa mostraron valores intermedios de aislamiento lobular ( $S_l^{in/out}$ ) en la red funcional respecto a los mayores sanos y a los pacientes con EA (Figura 18). El mayor aislamiento funcional de los lóbulos temporal y parietal en sujetos con DCLa respecto a controles sanos sugiere un deterioro localizado de la conectividad entre estas regiones durante estadios tempranos de la enfermedad. En esta línea, diversos estudios han mostrado que el hipocampo y la corteza entorrinal son las regiones que presentan un menor consumo de glucosa durante las fases más incipientes de la EA (De Santi *et al.*, 2001; Mosconi *et al.*, 2005). Así, tanto los individuos con DCLa como los pacientes con EA han mostrado alteraciones significativas de la conectividad en el giro temporal medio (Gour *et al.*, 2014). De hecho, el nivel de conectividad funcional del lóbulo temporal es uno de los marcadores con mayor capacidad de discriminación entre los diferentes estadios que integran el continuum envejecimiento normal-EA (Huang *et al.*, 2010). El lóbulo parietal inferior también ha mostrado un descenso significativo del consumo regional de glucosa en pacientes con EA (Alexander *et al.*, 2002), siendo el hipometabolismo de la unión temporoparietal uno de los fenómenos que mejor caracterizan a esta enfermedad (Nordberg *et al.*, 2010). Dado el papel que juega el lóbulo parietal como región asociativa heteromodal, el deterioro de su conectividad funcional suele correlacionar inversamente con la capacidad de integración de la red cortical (de Haan *et al.*, 2012b).

Los pacientes con EA también mostraron un mayor aislamiento de los lóbulos frontal, central y límbico que los sujetos con DCLa. El lóbulo límbico es uno de los más afectados por la degeneración neurofibrilar que caracteriza a la EA (Braak & Braak, 1991) y su hipofuncionalidad durante la enfermedad está asociada a la disminución de conectividad no solo con el subsistema localizado en el lóbulo temporal medial, implicado en la formación de memorias y en su asociación, sino también con el subsistema mediado por el lóbulo prefrontal medial, relacionado con la elaboración de estrategias a partir de la información proporcionada

por el subsistema temporal (Buckner *et al.*, 2008). La disminución de la conectividad funcional de la región cingulada del lóbulo frontal se ha relacionado con la apatía, desinhibición y la disminución de conciencia que caracteriza a los pacientes con EA (Amanzio *et al.*, 2011). Pero no todos los resultados son totalmente coherentes con este patrón. De hecho, otros estudios han observado un incremento de la conectividad funcional de diferentes regiones del lóbulo frontal en fases severas de la enfermedad (Saykin *et al.*, 1999; Grady *et al.*, 2003). Sin embargo, este aumento de la conectividad frontal parece responder más a un aumento de la conexión intralobular que a la mejora de la comunicación con regiones posteriores (Wang *et al.*, 2007). La asociación entre el incremento de conectividad funcional del lóbulo frontal y el rendimiento en tareas de memoria semántica y episódica apunta a la existencia de un mecanismo compensatorio que se activa durante la evolución del fenómeno neurodegenerativo (Grady *et al.*, 2003). El reclutamiento de estos recursos neurales adicionales correlaciona con una mejora en la ejecución de la tarea, por lo que permitiría contrarrestar el deterioro cognitivo que caracteriza a la EA.

El deterioro de la conectividad de las áreas asociativas está asociado con una disminución de la capacidad de integración sensorial (de Haan *et al.*, 2012b). Así, por ejemplo, se ha observado que los pacientes con EA presentan déficits de integración audio-visual durante la realización de tareas lingüísticas (Delbeuck *et al.*, 2007). En condiciones normales, la congruencia semántica entre estímulos visuales y auditivos produce un efecto de facilitación (priming) que reduce los tiempos de respuesta (Hutchison *et al.*, 2003; Vallet *et al.*, 2013). Sin embargo, este priming sensorial no ocurre en los pacientes con EA debido, probablemente, a la desconexión entre los distintos subsistemas de la red cortical (Vallet *et al.*, 2013). Esta disfunción cognitiva podría estar causada por el aislamiento funcional de los distintos lóbulos, y por la estrecha relación existente entre la disminución de integración de la red y el deterioro de la capacidad de integración sensorial. La ruptura entre módulos funcionales produce, además, déficits atencionales y alteraciones de la función ejecutiva (Perry & Hodges, 1999). En este sentido, las regiones que han mostrado ser más vulnerables a la neurodegeneración en el presente estudio son aquellas que están integradas en las redes anteroposteriores y que



poseen un mayor número de conexiones interhemisféricas (para una revisión ver Chua *et al.*, 2008).

Determinados hubs corticales, como el cíngulo posterior y el precuneo, concentran una gran cantidad de agregados de A $\beta$  y presentan un hipometabolismo más acentuado y un mayor grado de atrofia (Greicius *et al.*, 2004; Buckner *et al.*, 2005; Sperling *et al.*, 2009; Drzezga *et al.*, 2011), observándose correlaciones significativas incluso entre el grado del nodo y la concentración de A $\beta$  cerebral (Buckner *et al.*, 2009). Sobre la base de la vulnerabilidad de estos hubs y considerando la hipótesis de que las funciones cognitivas superiores se sirven de un procesamiento distribuido con una eficiente conectividad entre módulos funcionales, algunos autores han propuesto que la EA es, al menos en términos topológicos, una enfermedad de los hubs conectores (regiones con un gran número de conexiones intermodulares) (de Haan *et al.*, 2012). Nuestros resultados avalan esta hipótesis. Así, mientras que las personas mayores sanas y los sujetos con DCLa mostraron una elevada concentración de hubs conectores estructurales en áreas asociativas de la corteza frontal, parietal y temporal, los pacientes con EA presentaron una reducción significativa de estos hubs en estas áreas y un incremento en las regiones sensoriomotoras (Figura 19A). Estudios previos de topología cortical basados en descriptores morfométricos también han descrito una disminución de la centralidad (*betweenness*) en regiones temporales y parietales, acompañada de un aumento de dicha centralidad en regiones unimodales (He *et al.*, 2008). Asimismo, trabajos realizados con DTI han observado un deterioro de la sustancia blanca en los lóbulos frontal, temporal y parietal (Bozzali *et al.*, 2002). Otros estudios basados en DTI también han descrito, de acuerdo con nuestros resultados, que la pérdida de integridad de la sustancia blanca cerebral lleva asociada un deterioro de la eficiencia nodal en regiones anteriores de la corteza como el giro frontal superior medial, el giro frontal medio, la región orbital del giro frontal inferior y el polo temporal (Lo *et al.*, 2010). Todos estos resultados apuntan a que la pérdida progresiva de la centralidad estructural en estas regiones corticales afecta a su capacidad para actuar como elementos pivote en el procesamiento de la información.

Finalmente, los resultados de este estudio han mostrado un incremento significativo de la conectividad funcional global de los lóbulos frontal y temporal en mayores con DCLa y pacientes con EA, respecto a controles (Figura 19B). Aunque trabajos previos realizados en pacientes con EA han observado una disminución generalizada de la conectividad funcional entre regiones corticales antero-posteriores (Wang *et al.*, 2007) y entre regiones de la red por defecto (Greicius *et al.*, 2004), otros estudios también han mostrado un incremento de actividad cerebral y de la conectividad en regiones prefrontales (Gould *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2007; Supekar *et al.*, 2008; Sanz-Arigita *et al.*, 2010). La asociación entre el aumento de la conectividad prefrontal y el mejor rendimiento en diferentes pruebas ejecutivas y de lenguaje sugiere que este incremento de conectividad prefrontal observado en mayores con DCLa y pacientes con EA podría estar reflejando un mecanismo cerebral compensatorio para contrarrestar el deterioro de la conectividad en la red por defecto (Agosta *et al.*, 2011).

### 6.5. Limitaciones metodológicas

A continuación, se discutirán algunas limitaciones metodológicas del presente trabajo que deberían ser consideradas en futuros experimentos.

La estimación de la conectividad estructural a partir de valores de correlación de espesor cortical asume implícitamente una relación morfométrica entre regiones, en lugar de una conexión anatómica real (He *et al.*, 2007). Aunque la covariación morfométrica entre regiones corticales fue descrita por primera vez en estudios *post mortem* (Andrews *et al.*, 1997), ha sido el desarrollo de la RM de alta resolución lo que ha permitido analizar estas interacciones *in vivo*. Gracias a esta aproximación, se ha mostrado que los espesores corticales del área de Broca y de Wernicke están positivamente correlacionados (Lerch *et al.*, 2006). Aunque la naturaleza de la covariación morfométrica es todavía objeto de debate (para una revisión, ver Alexander-Bloch *et al.*, 2013), estudios previos han descrito una correlación entre descriptores corticales (espesor o volumen) y factores tróficos (Ferrer *et al.*, 1995), genéticos (Thompson *et al.*, 2001) y ambientales (Mechelli *et al.*, 2005).

Las correlaciones interregionales de espesor cortical han mostrado cierta similitud con los resultados de conectividad anatómica derivados de los mapas de tractografía (Lerch *et al.*, 2006); no obstante, trabajos recientes han descrito que sólo el 35-40% de las correlaciones positivas de espesor cortical coinciden con los resultados de tractografía (Gong *et al.*, 2012). Las técnicas basadas en DTI permiten extraer los haces de fibras que conectan regiones cerebrales distantes (Oishi *et al.*, 2008), sin embargo, no son capaces de estimar con precisión las fibras cortas de asociación (Schüz & Braitenberg, 2002). Recientes avances con modelos multifibras (Behrens *et al.*, 2007; Taquet *et al.*, 2012) han permitido detectar un número muy limitado de fibras-U (Jian & Vemuri, 2007; Oishi *et al.*, 2011), por lo que continua siendo insuficiente para tratar de modelar la conectividad de estas fibras a partir de la Teoría de Grafos.

Por otra parte, las correlaciones morfométricas y aquellas otras basadas en el consumo regional de glucosa no permiten realizar análisis topológicos de la conectividad cortical en sujetos individuales (al contrario de lo que ocurre con las técnicas de DTI, RMf y EEG/MEG, ver Stam *et al.*, 2009; Hayasaka & Laurienti, 2010; Oishi *et al.*, 2011). Este hecho limita su utilidad como herramienta diagnóstica o como marcador de la progresión de la enfermedad a nivel individual. Estudios recientes han tratado de resolver esta limitación adquiriendo varias RM para cada sujeto en diferentes momentos temporales (Li *et al.*, 2012) o estimando las correlaciones entre regiones a través de distintos bloques de vóxeles (Tijms *et al.*, 2012), pero ciertamente esta aproximación a nivel individual se encuentra aún en sus comienzos.

El criterio utilizado para determinar la parcelación cortical que represente el mejor compromiso entre propiedades SW y resolución cortical se basó exclusivamente en propiedades topológicas derivadas de la red estructural. No obstante, la parcelación óptima de la red funcional podría diferir de la obtenida en la red estructural. El principal problema derivado de realizar los análisis a partir de dos esquemas de parcelaciones diferentes (uno estructural y otro funcional) radica en la ausencia de una correspondencia directa entre regiones, de manera que las métricas no serían comparables entre sí y tampoco sería posible estimar el acoplamiento entre redes E-F.

Por esta razón, nuestro estudio se basó en una parcelación común que, en este caso, fue la estructural. Además, trabajar con una parcelación óptima podría no ser adecuado en aquellos estudios que partan de hipótesis neurobiológicas concretas y se conozca de antemano la escala de organización cortical que se pretende modelar.

Por último, las conexiones locales directas se definieron en el presente trabajo como aquellas correlaciones entre regiones corticales cuyos centroides estaban separados por una distancia Euclídea inferior a 30 mm. Sin embargo, es necesario tener en cuenta ciertas consideraciones relacionadas con la elección de este criterio. Aunque ciertamente 30 mm corresponde fielmente con la longitud máxima de las fibras U (Schüz & Braitenberg, 2002), esta frontera local/global también responde a limitaciones técnicas. Así, las conexiones locales de parcelaciones con regiones corticales de 250 mm<sup>2</sup> de área se verían drásticamente reducidas con conexiones locales inferiores a 30 mm. Por ejemplo, un límite de 15 mm haría que el 53% de las regiones corticales de nuestros sujetos controles se encontraran localmente desconectadas. Por otra parte, un límite local/global superior a 30 mm provocaría que las redes tuvieran propiedades locales y globales muy similares (Sepulcre *et al.*, 2010). No obstante, es importante resaltar que las distancias corticales inferiores a 30 mm no reflejan necesariamente una conexión anatómica a través de fibras U. Esto se debe a que la métrica Euclídea no tiene en cuenta la geometría cortical y, en consecuencia, subestima la longitud de las conexiones entre giros adyacentes. Esta abstracción de la realidad se vuelve particularmente problemática al aproximar longitudes de fibras que cruzan a través del cuerpo calloso o del fascículo arqueado.

## ***7. CONCLUSIONES***

---



## 7. CONCLUSIONES

### 7.1. Conclusiones

1. La organización topológica de la red cortical estructural varía significativamente con la escala de parcelación. Al disminuir el área de las parcelas aumenta la segregación de la red cortical y se pierde capacidad de integración. El mejor balance entre propiedades SW y número de regiones se logra mediante parcelaciones compuestas por regiones de aproximadamente 250 mm<sup>2</sup>.
2. La organización topológica de la corteza cerebral asociada al envejecimiento normal se caracteriza por un patrón heterogéneo de conectividad en el que las conexiones de corto alcance tanto estructurales como funcionales, responsables de la segregación local, se concentran en regiones sensorimotoras y visuales. Por el contrario, las conexiones de larga distancia, responsables de la integración cortical, se localizan principalmente en regiones de asociación heteromodales.
3. El acoplamiento entre la red estructural y funcional (E-F) durante el envejecimiento normal viene fundamentalmente determinado por conexiones locales directas y nodos modulares. Por lo tanto, el acoplamiento E-F en personas mayores sanas depende en gran medida de la capacidad de segregación del sistema cortical.
4. Las redes corticales estructurales y funcionales durante el envejecimiento normal se muestran especialmente vulnerables a los ataques de hubs globales, poniendo de manifiesto la vulnerabilidad de los elementos que facilitan la integración durante el envejecimiento normal.
5. Las personas mayores con DCLa y los pacientes con EA presentan un mayor nivel de segregación acompañado de una disminución de la capacidad de integración cortical, mostrando una topología cortical menos eficiente y con elementos más aislados entre sí.

6. La corteza cerebral de los sujetos con DCLa mostró un mayor aislamiento funcional de los lóbulos temporal, parietal y occipital, mientras que en los pacientes con EA este aislamiento afectó fundamentalmente a los lóbulos frontal, límbico y central. En general, el continuum envejecimiento normal-EA se caracteriza por un aumento de las conexiones funcionales de corto alcance, favoreciendo la segregación, acompañada de una reducción de las conexiones funcionales de larga distancia, que reflejan una pérdida progresiva de integración cortical.



## 7.2. Conclusions

1. The topological organization of the structural cortical network varies significantly with the parcellation scale. Decreasing the regional area leads to enhanced cortical segregation together with a reduction of integration capability. The best trade-off between SW properties and the number of cortical regions can be achieved with a parcellation scheme defined by regions of 250 mm<sup>2</sup>.
2. In normal aging, the topological organization of the cerebral cortex reveals a characteristic heterogenous connectivity pattern. On the one hand, structural and functional short- range connections, responsible for local segregation, are concentrated in sensorimotor and visual areas. On the other hand, long-range connections are mainly located in heteromodal association areas and are responsible for cortical system integration.
3. Coupling between structural and functional network (S-F) during healthy aging is mainly determined by local direct connections and modular nodes, suggesting that S-F coupling is highly dependent on segregation capability.
4. Structural and functional networks in healthy aging are particularly vulnerable to the attack of global hubs, revealing the vulnerability of network integration associated with aging processes.
5. Older adults with aMCI and AD patients showed enhanced segregation and decreased cortical integration capability, suggesting that the topological organization of the cortical network is less efficient because its elements are more isolated.
6. The cerebral cortex of aMCI subjects showed higher functional isolation of temporal, parietal and occipital lobes, whereas AD patients revealed isolation of frontal and limbic lobes. In general, the continuum between healthy aging and AD is characterized by an increase of short-range functional connections, enhanced network segregation, and a decrease in long-range functional connections, revealing a progressive impairment of cortical integration.



## ***8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, 26: 63-72.
- Achard S, Bullmore E (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 3: e17.
- Adriaanse SM, Sanz-Arigita EJ, Binnewijzend MA, Ossenkoppele R, Tolboom N, van Assema DM, Wink AM, Boellaard R, Yaqub M, Windhorst AD, *et al.* (2014). Amyloid and its association with default network integrity in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 35: 779-91.
- Agosta F, Pievani M, Geroldi C, Copetti M, Frisoni GB, Filippi M (2011). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*, 33: 1564-1578.
- Ahnert SE, Garlaschelli D, Fink TM, Caldarelli G (2007). Ensemble approach to the analysis of weighted networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 76: 016101.
- Albert R, Jeong H, Barabasi AL (2000). Error and attack tolerance of complex networks. *Nature*, 406: 378-381.
- Albert R, Barabasi AL (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Rev Modern Phys*, 74: 47-97.
- Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM (2002). Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. *Am J Psychiatry*, 159: 738-745.
- Alexander-Bloch A, Giedd JN, Bullmore E (2013). Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat Rev Neurosci*, 14: 322-336.
- Alonso JM, Usrey WM, Reid RC (2001). Rules of connectivity between geniculate cells and simple cells in cat primary visual cortex. *J Neurosci*, 21: 4002-4015.
- Alonso JM, Swadlow HA (2005). Thalamocortical specificity and the synthesis of sensory cortical receptive fields. *J Neurophysiol*, 94: 26-32.
- Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, Leotta D, Palermo S, Geminiani GC (2011). Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex. *Brain*, 134: 1061-1076.
- Amaral LA, Scala A, Barthelemy M, Stanley HE (2000). Classes of small-world networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 11149-11152.
- Aminoff E, Gronau N, Bar M (2007). The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cereb Cortex*, 17: 1493-1503.
- Andrews TJ, Halpern SD, Purves D (1997). Correlated size variations in human visual cortex, lateral geniculate nucleus, and optic tract. *J Neurosci*, 17: 2859-2868.
- Ansmann G, Lehnertz K (2012). Surrogate-assisted analysis of weighted functional brain networks. *J Neurosci Methods*, 208: 165-172.
- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 1: 103-116.
- Assenov Y, Ramírez F, Schelhorn SE, Lengauer T, Albrecht M (2008). Computing topological parameters of biological networks. *Bioinformatics*, 24: 282-284.

- Bai F, Shu N, Yuan Y, Shi Y, Yu H, Wu D, Wang J, Xia M, He Y, Zhang Z (2012). Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment. *J Neurosci*, 32: 4307-4318.
- Bar M, Aminoff E, Ishai A (2008). Famous faces activate contextual associations in the parahippocampal cortex. *Cereb Cortex*, 18: 1233-1238.
- Barabási AL, Albert R (1999). Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286: 509-512.
- Barabási AL, Oltvai ZN (2004). Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*, 5: 101-13.
- Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D (1994). MR Diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66: 259-67.
- Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, Duke T, Bullmore E (2006). Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 19518-23.
- Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2008). Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci*, 28: 9239-9248.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360: 1001-1013.
- Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*. 34: 144-155.
- Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi N (2011). Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, 21: 2147-2157.
- Bezzi P, Volterra A (2001). A neuron-glia signalling network in the active brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 11: 387-394.
- Bielle F, Griveau A, Narboux-Neme N, Vigneau S, Sigrist M, Arber S, Wassef M, Pierani A (2005). Multiple origins of Cajal-Retzius cells at the borders of the developing pallium. *Nat. Neurosci*, 8: 1002-1012.
- Bigler ED, Anderson CV, Blatter DD (2002). Temporal lobe morphology in normal aging and traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23: 255-266.
- Bigio EH, Hyman LS, Sontag E, Satumtira S, White CL (2002). Synapse loss is greater in presenile than senile onset Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 28: 218-227.
- Binnewijzend MA, Adriaanse SM, Van der Flier WM, Teunissen CE, de Munck JC, Stam CJ, Scheltens P, van Berckel BN, Barkhof F, Wink AM (2014). Brain network alterations in Alzheimer's disease measured by eigenvector centrality in fMRI are related to cognition and CSF biomarkers. *Hum Brain Mapp*, 35: 2383-2393.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34: 537-541.
- Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU (2006). Complex networks: structure and dynamics. *Physics Reports*, 424: 175-308.
- Boersma M, Smit DJ, de Bie HM, Van Baal GC, Boomsma DI, de Geus EJ, Delemarre-van de Waal HA, Stam CJ (2011). Network analysis of resting state EEG in the developing young brain: structure comes with maturation. *Hum Brain Mapp*, 32: 413-425.

- Böhm P, Peña-Casanova J, Aguilar M, Hernandez G, Sol JM, Blesa R, NORMACODEN Group (1998). Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities. *Int Psychogeriatr*, 10: 261-270.
- Bollabas B (1985). Random graphs. *Londres: Academic Press*.
- Bondi MW, Houston WS, Eyler LT, Brown GG (2005). fMRI evidence of compensatory mechanisms in older adults at genetic risk for Alzheimer disease. *Neurology*, 64: 501-508.
- Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Sala-Llloch R, Junqué C, Solé-Padullés C, Peña-Gómez C, Bargalló N, Molinuevo JL, Bartrés-Faz D (2012). Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging*, 33: 61-74.
- Bosking WH, Zhang Y, Schofield B, Fitzpatrick D (1997). Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex. *J Neurosci*, 17: 2112-2127.
- Bozzali M, Falini A, Franceschi M, Cercignani M, Zuffi M, Scotti G, Comi G, Filippi M (2002). White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72: 742-746.
- Braak H, Braak E (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82: 239-259.
- Brier MR, Thomas JB, Fagan AM, Hassenstab J, Holtzman DM, Benzinger TL, Morris JC, Ances BM (2014). Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 35: 757-68.
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, Sheline YI, Klunk WE, Mathis CA, Morris JC, *et al.* (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*, 25: 7709-7717.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1124: 1-38.
- Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 29: 1860-1873.
- Budd JM, Kisvárdy ZF (2012). Communication and wiring in the cortical connectome. *Front Neuroanat*, 6: 42.
- Buldú JM, Bajo R, Maestú F, Castellanos N, Leyva I, Gil P, Sendiña-Nadal I, Almendral JA, Nevado A, del-Pozo F, *et al.* (2011). Reorganization of functional networks in mild cognitive impairment. *PLoS One*, 6: e19584.
- Bullmore E, Sporns O (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 10: 186-198.
- Burns MS, Fahy J (2010). Broca's area: rethinking classical concepts from a neuroscience perspective. *Top Stroke Rehabil*, 17: 401-410.
- Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E, Litaker M, Casanova MF (2001). Morphological differences between minicolumns in human and nonhuman primate cortex. *Am J Phys Anthropol*, 115: 361-371.
- Buzsáki G, Draguhn A (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304: 1926-1929.
- Buzsáki G, Kaila K, Raichle M (2007). Inhibition and brain work. *Neuron*, 56: 771-83.
- Cáceres M, Lachuer J, Zapala MA, Redmond JC, Kudo L, Geschwind DH, Lockhart DJ, Preuss TM, Barlow C (2003). Elevated gene expression levels distinguish human from non-human primate brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 13030-13035.

- Carlson JM, Cha J, Mujica-Parodi LR (2013). Functional and structural amygdala - anterior cingulate connectivity correlates with attentional bias to masked fearful faces. *Cortex*, 49: 2595-600.
- Catani M, Dell'acqua F, Thiebaut de Schotten M (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*, 37: 1724-37.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol*, 287: 422-4 45.
- Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Shen Y, O'Sullivan M, Howe FA, Clark CA, Morris RG, Markus HS (2006). White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology*, 66: 217-222.
- Chen S, Bai L, Xu M, Wang F, Yin L, Peng X, Chen X, Shi X (2013a). Multivariate granger causality analysis of acupuncture effects in mild cognitive impairment patients: an FMRI study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013: 10.1155.
- Chen G, Zhang HY, Xie C, Chen G, Zhang ZJ, Teng GJ, Li SJ (2013b). Modular reorganization of brain resting state networks and its independent validation in Alzheimer's disease patients. *Front Hum Neurosci*, 7:456.
- Chen ZJ, He Y, Rosa P, Germann J, Evans AC (2008). Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*, 18: 2374-2381.
- Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, Gong G, Evans AC (2011). Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 56: 235-245.
- Chittajallu R, Pelkey KA, McBain CJ (2013). Neurogliaform cells dynamically regulate somatosensory integration via synapse-specific modulation. *Nat Neurosci*, 16: 13-15.
- Christakis NA, Fowler JH (2008). The collective dynamics of smoking in a large social network. *N Engl J Med*, 358: 2249-2258.
- Chua TC, Wen W, Slavin MJ (2008). Diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A review. *Current Opinion in Neurology*, 21: 83e92.
- Chung HW, Chou MC, Chen CY (2011). Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *American Journal of Neuroradiology*, 32: 3-13.
- Clark C, Kessler R, Buchsbaum M, Margolin R, Holcomb H (1984). Correlational methods for determining coupling of regional glucose metabolism: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 19: 663-678.
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am J Neuroradiol*, 21: 1636-1644.
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22: 1326-1333.
- Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ, Barnes CC, Pierce K (2011). Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306: 2001-2010.
- Craig MC, Catani M, Deeley Q, Latham R, Daly E, Kanaan R, Picchioni M, McGuire PK, Fahy T, Murphy DG (2009). Altered connections on the road to psychopathy. *Mol Psychiatry*, 14: 946-953.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9: 179-194.



- Dalwani MS, Tregellas JR, Andrews-Hanna JR, Mikulich-Gilbertson SK, Raymond KM, Banich MT, Crowley TJ, Sakai JT (2014). Default mode network activity in male adolescents with conduct and substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*, 134: 242-50.
- Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103: 13848-13853.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts SA (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex*, 18: 1856-1864.
- Damoiseaux JS, Greicius MD (2009). Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct*, 213: 525-533.
- Dastjerdi M, Ozker M, Foster BL, Rangarajan V, Parvizi J (2013). Numerical processing in the human parietal cortex during experimental and natural conditions. *Nat Commun*, 4: 2528.
- de Haan W, Pijnenburg YA, Strijers RL, van der Made Y, van der Flier WM, Scheltens P, Stam CJ (2009). Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci*, 10: 101.
- de Haan W, Mott K, van Straaten EC, Scheltens P, Stam CJ (2012a). Activity dependent degeneration explains hub vulnerability in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 8:e1002582.
- de Haan W, van der Flier WM, Koene T, Smits LL, Scheltens P, Stam CJ (2012b). Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 59: 3085-3093.
- De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, Tsui WH, Kandil E, Boppana M, Daisley K, *et al.* (2001). Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging*, 22: 529-539.
- DeFelipe J, Farinas I (1992). The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol*, 39: 563-607.
- DeFelipe J (2010). From the connectome to the synaptome: an epic love story. *Science*, 330: 1198-1201.
- DeFelipe J (2011). The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity. *Front Neuroanat*, 5: 29.
- Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F (2003). Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*, 13: 79-92.
- Delbeuck X, Collette F, Van der Linden M (2007). Is Alzheimer's disease a disconnection syndrome? Evidence from a crossmodal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia*, 45: 3315-3323.
- Dennis EL, Thompson PM (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*, 24: 49-62.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Bradley TH, *et al.* (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31: 968-980.
- Desikan RS, Cabral HJ, Fischl B, Guttman CR, Blacker D, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ (2009). Temporoparietal MR imaging measures of atrophy in subjects with mild cognitive impairment that predict subsequent diagnosis of Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 30: 532-538.
- Desikan RS, Sabuncu MR, Schmansky NJ, Reuter M, Cabral HJ, Hess CP, Weiner MW, Biffi A, Anderson CD, Rosand J, *et al.* (2010). Selective disruption of the cerebral neocortex in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 5: e12853.

- Dhillion PS, Wolk DA, Das SR, Ungar LH, Gee JC, Avants BB (2014). Subject-specific functional parcellation via Prior Based Eigenanatomy. *Neuroimage*, 99: 14-27.
- Diamond IT, Hall WT (1969). Evolution of neocortex. *Science*, 164: 251-262.
- Dosenbach NU, Fair DA, Miezin FM, Cohen AL, Wenger KK, Dosenbach RA, Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME, *et al.* (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 11073-11078.
- Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Rao A, Whitcher B, Kindlmann G, Matthews PM, *et al.* (2011). DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 55: 880-890.
- Douw L, Schoonheim MM, Landi D, van der Meer ML, Geurts JJ, Reijneveld JC, Klein M, Stam CJ (2011). Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study. *Neuroscience*, 175: 169-177.
- Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KR, Sreenivasan A, Talukdar T, Sullivan C, Schultz AP, Sepulcre J, Putcha D, Greve D, *et al.* (2011). Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, 134: 1635-1646.
- Du AT, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Jagust WJ, Kramer JH, Reed BR, Miller BL, Norman D, Chui HC, *et al.* (2006). Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiol Aging*, 27: 733-740.
- Duan F, Watanabe K, Yoshimura Y, Kikuchi M, Minabe Y, Aihara K (2014). Relationship between brain network pattern and cognitive performance of children revealed by MEG signals during free viewing of video. *Brain Cogn*, 86: 10-16.
- Dubovik S, Bouzerda-Wahlen A, Nahum L, Gold G, Schnider A, Guggisberg AG (2013). Adaptive reorganization of cortical networks in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 124: 35-43.
- Dugas-Ford J, Rowell JJ, Ragsdale CW (2012). Cell-type homologies and the origins of the neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109: 16974-16979.
- Eguiluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, Baliki M, Apkarian AV (2005). Scale-free brain functional networks. *Phy Rev Lett*, 94: 018102.
- Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NU, Church JA, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105: 4028-4032.
- Fan Y, Shi F, Smith JK, Lin W, Gilmore JH, Shen D (2011). Brain anatomical networks in early human brain development. *Neuroimage*, 54: 1862-1871.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol*, 149: 351-356.
- Feldmeyer D, Lubke J, Silver RA, Sakmann B (2002). Synaptic connections between layer 4 spiny neuron-layer 2/3 pyramidal cell pairs in juvenile rat barrel cortex: physiology and anatomy of interlaminar signalling within a cortical column. *J Physiol*, 538: 803-822.
- Felleman DJ, Van Essen DC (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1: 1-47.
- Ferrarini L, Veer IM, Baerends E, van Tol MJ, Renken RJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, Zitman FG, Penninx BW, *et al.* (2009). Hierarchical functional modularity in the resting-state human brain. *Hum Brain Mapp*, 30: 2220-2231.
- Ferrer I, Blanco R, Carulla M, Condom M, Alcantara S, Olive M, Planas A (1995). Transforming growth factor-alpha immunoreactivity in the developing adult brain. *Neuroscience*, 66: 189-199.

- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*, 8: 272-284.
- Fischl B, Liu A, Dale AM (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 20: 70-80.
- Fornito A, Zalesky A, Bullmore ET (2010). Network scaling effects in graph analytic studies of human resting-state fMRI data. *Front Syst Neurosci*, 4: 22.
- Fransson P, Marrelec G (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42: 1178-1184.
- Freeman LC (1977). Set of measures of centrality based on betweenness. *Sociometry*, 40: 35-41.
- Friedman J, Hastie T, Tibshirani R (2008). High-dimensional problems:  $p \gg N$ . The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction. Nueva York: Springer. pp. 697-754.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS (1993). Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*, 13: 5-14.
- Gigi A, Babai R, Penker A, Hendler T, Korczyn AD (2010). Prefrontal compensatory mechanism may enable normal semantic memory performance in mild cognitive impairment (MCI). *Journal of Neuroimaging*, 20: 163-168.
- Gilbert CD, Wiesel TN (1989). Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. *J Neurosci*, 9: 2432-2442.
- Giovacchini G, Lerner A, Toczek MT, Fraser C, Ma K, DeMar JC, Herscovitch P, Eckelman WC, Rapoport SI, Carson RE (2004). Brain incorporation of  $^{11}\text{C}$ -arachidonic acid, blood volume, and blood flow in healthy aging: a study with partial-volume correction. *J Nucl Med*, 45: 1471-1479.
- Gong G, He Y, Concha L, Lebel C, Gross DW, Evans AC, Beaulieu C (2009a). Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb Cortex*, 9: 524-536.
- Gong G, Rosa-Neto P, Carbonell F, Chen ZJ, He Y, Evans AC (2009b). Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. *The Journal of neuroscience*, 29: 15684-15693.
- Gong G, He Y, Chen ZJ, Evans AC (2012). Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *Neuroimage*, 59: 1239-1248.
- Gould RL, Arroyo B, Brown RG, Owen AM, Bullmore ET, Howard RJ (2006). Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology*, 67: 1011-1017.
- Gour N, Felician O, Didic M, Koric L, Gueriot C, Chanoine V, Confort-Gouny S, Guye M, Ceccaldi M, Ranjeva JP (2014). Functional connectivity changes differ in early and late-onset Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 35: 2978-2994.
- Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, Rapoport SI (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124: 739-756.
- Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE (2003). Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 23: 986-993.
- Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G (2006). Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *J Cogn Neurosci*, 18: 227-241.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 253-258.

- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 4637-4642.
- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 19: 72-78.
- Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME (2001). Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*, 2: 685-694.
- Hagmann P, Kurrant M, Gigandet X, Thiran P, Wedeen VJ, Meuli R, Thiran JP (2007). Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI. *PLoS One*, 2: e597.
- Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6: e159.
- Hagmann P, Sporns O, Madan N, Cammoun L, Pienaar R, Wedeen VJ, Meuli R, Thiran JP, Grant PE (2010). White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 19067-19072.
- Halassa MM, Fellin T, Takano H, Dong JH, Haydon PG (2007). Synaptic islands defined by the territory of a single astrocyte. *The Journal of Neuroscience*, 27: 6473-6477.
- Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC (2002). Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum. Brain Mapp*, 15: 247-262.
- Hänggi J, Wotruba D, Jäncke L (2011). Globally altered structural brain network topology in grapheme-color synesthesia. *J Neurosci*, 31: 5816-5828.
- Hastie T, Tibshirani R, Friedman J (2001). The elements of statistical learning. *Nueva York: Springer*.
- Haug H, Eggers R (1991). Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiol Aging*, 12: 336-338.
- Hayasaka S, Laurienti PJ (2010). Comparison of characteristics between region- and voxel- based network analyses in resting-state fMRI data. *NeuroImage*, 50: 499-508.
- He X, Qin W, Liu Y, Zhang X, Duan Y, Song J, Li K, Jiang T, Yu C (2013). Age-related decrease in functional connectivity of the right fronto-insular cortex with the central executive and default-mode networks in adults from young to middle age. *Neurosci Lett*, 7: 74-79.
- He Y, Chen ZJ, Evans AC (2007). Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cerebral Cortex*, 17: 2407-2419.
- He Y, Chen Z, Evans A (2008). Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 28: 4756-4766.
- Head D, Buckner RL, Shimony JS, Williams LE, Akbudak E, Conturo TE, McAvoy M, Morris JC, Snyder AZ (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex*, 14: 410-423.
- Heil P, Bronchti G, Wollberg Z, Scheich H (1991). Invasion of visual cortex by the auditory system in the naturally blind mole rat. *Neuroreport*, 2: 735-738.
- Herculano-Houzel S, Collins CE, Wong P, Kaas JH (2007). Cellular scaling rules for primate brains. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 3562-3567.
- Herculano-Houzel S (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Front Hum Neurosci*, 3: 31.

- Hof PR, Cox K, Morrison JH (1990). Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer's disease: I. Superior frontal and inferior temporal cortex. *J Comp Neurol*, 301: 44-54.
- Hof PR, Morrison JH (2004). The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. *Trends Neurosci*, 27: 607-613.
- Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE (2002). FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med*, 41: 1920-1928.
- Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB (1999). Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: the deoxyhemoglobin dilution model. *Magn Reson Med*, 42: 849-863.
- Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O (2007). Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 10240-10245.
- Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, Hagmann P (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106: 2035-2040.
- Honsek SD, Walz C, Kafitz KW, Rose CR (2010). Astrocyte calcium signals at Schaffer collateral to CA1 pyramidal cell synapses correlate with the number of activated synapses but not with synaptic strength. *Hippocampus*, 22: 29-42.
- Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F (en prensa). The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage*.
- Horwitz B, Duara R, Rapoport SI (1984). Intercorrelations of glucose metabolic rates between brain regions: application to healthy males in a state of reduced sensory input. *J Cereb Blood Flow Metab*, 4: 633- 678.
- Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC (1998). Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 8939-8944.
- Huang S, Li J, Sun L, Ye J, Fleisher A, Wu T, Chen K, Reiman E, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Learning brain connectivity of Alzheimer's disease by sparse inverse covariance estimation. *Neuroimage*, 50: 935-949.
- Hubel DH, Wiesel TN (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol*, 160: 106-154.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*, 140: 566-72.
- Hutchison KA (2003). Is semantic priming due to association strength or feature overlap? A microanalytic review. *Psychonomic Bulletin and Review*, 10: 785-813.
- Mrak RE, Griffin ST, Grahm DI (1997). Aging associated changes in human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56: 1269-1275.
- Iturria-Medina Y, Sotero RC, Canales-Rodríguez EJ, Alemán-Gómez Y, Melie-García L (2008). Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and graph theory. *Neuroimage*, 40: 1064-1076.
- Jeon T, Mishra V, Uh J, Weiner M, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Zhao YD, Lu H, Diaz-Arrastia R, Huang H (2012). Regional changes of cortical mean diffusivities with aging after correction of partial volume effects. *Neuroimage*, 62: 1705-1716.
- Jian B, Vemuri BC (2007). A unified computational framework for deconvolution to reconstruct multiple fibers from diffusion weighted MRI. *IEEE Trans Med Imaging*, 26: 1464-1471.

- Jin M, Pelak VS, Cordes D (2012). Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magn Reson Imaging*, 30: 48-61.
- Jones EG, Rakic P (2010). Radial columns in cortical architecture: it is the composition that counts. *Cereb Cortex*, 20: 2261-2264.
- Jones DK, Knösche TR, Turner R (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*, 73: 239-254.
- Jung RE, Haier RJ (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*, 30: 135-54.
- Kaas JH (1995). The evolution of isocortex. *Brain Behav Evol*, 46: 187-196.
- Kaas JH (2013). The Evolution of Brains from Early Mammals to Humans. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 4: 33-45.
- Kaiser M, Hilgetag CC (2004). Spatial growth of real-world networks. *Phys Rev E*, 69: 036103.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000). Principles of neural science (4<sup>a</sup> ed.), Nueva York, McGraw-Hill.
- Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD (2008). Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 63: 512-518.
- Karten HJ (2013). Neocortical evolution: neuronal circuits arise independently of lamination. *Curr Biol*, 23: 10.1016.
- Kiebel SJ, Garrido MI, Moran R, Chen CC, Friston KJ (2009). Dynamic causal modeling for EEG and MEG. *Hum Brain Mapp*, 30: 1866-76.
- Knyazeva MG (2013). Splenium of corpus callosum: patterns of interhemispheric interaction in children and adults. *Neural Plast*, 2013: 639430.
- Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M (2002). An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16: 241-250.
- Koeda T, Knyazeva M, Njiokiktjien C, Jonkman EJ, De Sonnevile L, Vildavsky V (1995). The EEG in acallosal children. Coherence values in the resting state: left hemisphere compensatory mechanism? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 95: 397-407.
- Krubitzer L, Kahn DM (2003). Nature versus nurture revisited: an old idea with a new twist. *Prog Neurobiol*, 70: 33-52.
- Krubitzer L, Kaas J (2005). The evolution of the neocortex in mammals: how is phenotypic diversity generated? *Curr Opin Neurobiol*, 15: 444-453.
- Krubitzer L (2007). The magnificent compromise: cortical field evolution in mammals. *Neuron*, 56: 201-208.
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, Van der Kouwe AJ, et al. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60: 878-888.
- Lakmache Y, Lassonde M, Gauthier S, Frigon JY, Lepore F (1998). Interhemispheric disconnection syndrome in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 9042-9046.
- Lamme VAF, Supèr H, Spekreijse H (1998). Feedforward, horizontal, and feedback processing in the visual cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 8: 529-535.

- Landman BA, Bogovic JA, Wan H, El Zahraa ElShahaby F, Bazin PL, Prince JL (2012). Resolution of crossing fibers with constrained compressed sensing using diffusion tensor MRI. *Neuroimage*, 59: 2175-2186.
- Langer N, Pedroni A, Gianotti LR, Hanggi J, Knoch D, Jäncke L (2012). Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Hum Brain Mapp*, 33: 1393-1406.
- Langer N, von Bastian CC, Wirz H, Oberauer K, Jäncke L (2013). The effects of working memory training on functional brain network efficiency. *Cortex*, 49: 2424-2438.
- Larkum ME, Zhu JJ, Sakmann B (2001). Dendritic mechanisms underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neurons. *Journal of Physiology*, 533: 447-466.
- Larkum ME (2013). The yin and yang of cortical layer 1. *Nat Neurosci*, 16: 114-115.
- Latora V, Marchiori M (2001). Efficient behaviour of small-world networks. *Physical Review Letters*, 87: 198701.
- Laughlin SB, Sejnowski TJ (2003). Communication in neuronal networks. *Science*, 301: 1870-1873.
- Lauter JL, Herscovitch P, Formby C, Raichle ME (1985). Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by positron emission tomography. *Hear Res*, 20: 199-205.
- Lee CY, Landreth GE (2010). The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm*, 117: 949-960.
- Lee H, Lee DS, Kang H, Kim BN, Chung MK (2011). Sparse brain network recovery under compressed sensing. *IEEE Trans Med Imaging*, 30: 1154-1165.
- Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R Jr, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, Greicius MD, Seeley WW, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, et al. (2013). Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain*, 136: 844-858.
- Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, Greenstein DK, Lenroot RK, Giedd J, Evans AC (2006). Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*, 31: 993-1003.
- Lewis JD, Theilmann RJ, Sereno MI, Townsend J (2009). The relation between connection length and degree of connectivity in young adults: a DTI analysis. *Cereb Cortex*, 19: 554-562.
- Li Y, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, Jiang T (2009). Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Comput Biol*, 5: e1000395.
- Li Y, Lu H, Cheng PL, Ge S, Xu H, Shi SH, Dan Y (2012). Clonally related visual cortical neurons show similar stimulus feature selectivity. *Nature*, 486: 118-121.
- Li X, Li TQ, Andreasen N, Wiberg MK, Westman E, Wahlund LO (2013). Ratio of A $\beta$ 42/P-tau181p in CSF is associated with aberrant default mode network in AD. *Sci Rep*, 3: 1339.
- Liao W, Mantini D, Zhang Z, Pan Z, Ding J, Gong G, Yang Y, Chen H (2010). Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional. Granger causality. *Biol Cybern*, 102: 57-69.
- Liao W, Ding J, Marinazzo D, Xu Q, Wang Z, Yuan C, Zhang Z, Lu G, Chen H (2011). Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI. *Neuroimage*, 54: 2683-2694.
- Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H, Liu Z, Jiang T (2008). Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131: 945-961.

- Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, Könönen M, Hallikainen I, Gröhn H, Kivipelto M, Hallikainen M, Vanninen R, Soininen H (2011). Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 32: 1558-1571.
- Liu Y, Yu C, Zhang X, Liu J, Duan Y, Alexander-Bloch AF, Liu B, Jiang T, Bullmore E (2014). Impaired Long Distance Functional Connectivity and Weighted Network Architecture in Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*, 10.1093.
- Llinas RR, Leznik E, Urbano FJ (2002). Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 449-454.
- Lo CY, Wang PN, Chou KH, Wang J, He Y, Lin CP (2010). Diffusion tensor tractography reveals abnormal topological organization in structural cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 30: 16876-16885.
- Lobo A, Escoba V, Exquerra J, Sevar Díaz A (1979). Mini-Examen Cognoscitivo: Un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectuales en pacientes psiquiátricos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquia Cienc Afines*, 3: 189-202.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412: 150-157.
- Lopes da Silva F, Van Rotterdam A (1993). Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalogram generation. En: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, editores. *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Baltimore: *Williams and Wilkins*.
- Lorente de Nó R (1933). Studies on the structure of the cerebral cortex I. The area entorhinalis. *J Psychol Neurol*, 45: 381-438.
- Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA (1998). Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *NeuroImage*, 7: 119-132.
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 14504-14509.
- Lund JS (1984). Spiny stellate neurons. En: Peters A, Jones EG, editores. *Cellular Components of the Cerebral Cortex*, Nueva York: *Plenum*.
- Lund, JS, Angelucci A, Bressloff PC (2003). Anatomical substrates for functional columns in macaque monkey primary visual cortex. *Cerebral Cortex*, 13: 15-24.
- Lv B, Li J, He H, Li M, Zhao M, Ai L, Yan F, Xian J, Wang Z (2010). Gender consistency and difference in healthy adults revealed by cortical thickness. *Neuroimage*, 53: 373-382.
- Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U, Bullmore E (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 30: 9477-9487.
- Malach R, Amir Y, Harel M, Grinvald A (1993). Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 10469-10473.
- Manly DFJ (1998). Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology, Londres: *Chapman & Hall*.
- Marcello E, Epis R, Saraceno C, Di Luca M (2012). Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Adv Exp Med Biol*, 970: 573-601.
- Marino L (1998). A comparison of encephalization between odontocete cetaceans and anthropoid primates. *Brain Behav Evol*, 51: 230-238.



- Maris (2004). Randomization tests for ERP topographies and whole spatiotemporal data matrices. *Psychophysiology*, 41: 142-151.
- Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C (2004). Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci*, 5: 793-807.
- Markram H (2006). The blue brain project. *Nature Reviews Neuroscience*, 7: 153-160.
- Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H (2010). Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*, 46: 691-9.
- Masliah E, Terry RD, DeTeresa RM, Hansen LA (1989). Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease. *Neurosci Lett*, 103: 234-239.
- Masliah E, Mallory M, Hansen L, DeTeresa R, Terry RD (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, 43: 192-197.
- Maslov S, Sneppen K (2002). Specificity and stability in topology of protein networks. *Science*, 296: 910-913.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315: 393-395.
- McIntosh AR, Grady CL, Ungerleider LG, Haxby JV, Rapoport SI, Horwitz B (1994). Network analysis of cortical visual pathways mapped with PET. *J Neurosci*, 14: 655-666.
- Mechelli A, Friston KJ, Frackowiak RS, Price CJ (2005). Structural covariance in the human cortex. *J Neurosci*, 25: 8303-8310.
- Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, Gabrieli JD, Moseley M, Fleischman D, Bennett DA, Leurgans S, Turner DA, Stebbins GT (2006). White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 27: 663-672.
- Meltzer CC, Cantwell MN, Greer PJ, Ben-Eliezer D, Smith G, Frank G, Kaye WH, Houck PR, Price JC (2000). Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial-volume correction. *J Nucl Med*, 41: 1842-1848.
- Metzler-Baddeley C, Jones DK, Steventon J, Westacott L, Aggleton JP, O'Sullivan MJ (2012). Cingulum microstructure predicts cognitive control in older age and mild cognitive impairment. *J Neurosci*, 32: 17612-9.
- Meunier D, Achard S, Morcom A, Bullmore E (2009a). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage*, 44: 715-723.
- Meunier D, Lambiotte R, Fornito A, Ersche KD, Bullmore ET (2009b). Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Front Neuroinform*, 3: 37.
- Meyer HS, Wimmer VC, Oberlaender M, de Kock CPJ, Sakmann B, Helmstaedter M (2010). Number and laminar distribution of neurons in a thalamocortical projection column of rat vibrissa cortex. *Cereb Cortex*, 20: 2277-2286.
- Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, Vourkas M, Erimaki S, Tsirka V (2006). Using graph theoretical analysis of multi channel EEG to evaluate the neural efficiency hypothesis. *Neurosci Lett*, 402: 273-277.
- Mielke MM, Kozauer NA, Chan KC, George M, Toroney J, Zerrate M, Bandeen-Roche K, Wang MC, Vanzijl P, Pekar JJ, et al. (2009). Regionally-specific diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 46: 47-55.
- Miller LM, Escabí MA, Read HL, Schreiner CE (2001). Functional convergence of response properties in the auditory thalamocortical system. *Neuron*, 32: 151-160.

- Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, Pihlajamaki M, Sperling RA (2008). Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105: 2181-2186.
- Minati L, Chan D, Mastropasqua C, Serra L, Spanò B, Marra C, Caltagirone C, Cercignani M, Bozzali M (2013). Widespread Alterations in Functional Brain Network Architecture in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*, 40: 213-20
- Mishchenko Y, Hu T, Spacek J, Mendenhall J, Harris KM, Chklovskii DB (2010). Ultrastructural analysis of hippocampal neuropil from the connectomics perspective. *Neuron*, 67: 1009-1020.
- Mitchell MB, Shaughnessy LW, Shirk SD, Yang FM, Atri A (2012). Neuropsychological test performance and cognitive reserve in healthy aging and the Alzheimer's disease spectrum: a theoretically driven factor analysis. *J Int Neuropsychol Soc*, 18: 1071-1080.
- Modha DS, Singh R (2010). Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107: 13485-13490.
- Molnár Z (2011). Evolution of cerebral cortical development. *Brain Behav Evol*, 78: 94-107.
- Montembeault M, Joubert S, Doyon J, Carrier J, Gagnon JF, Monchi O, Lungu O, Belleville S, Brambati SM (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *Neuroimage*, 63: 754-759.
- Morishima-Kawashima M, Ihara Y (2002). Alzheimer's disease: beta-Amyloid protein and tau. *J Neurosci Res*, 70: 392-401.
- Morrison J, Scherr S, Lewis D, Campbell M, Bloom F, Rogers J (1986). The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neuritic plaques: implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. En: Scheibel A, Wechsler A, Brazier M, editores. *The Biological Substrates of Alzheimer's Disease*, Orlando: Academic Press. pp. 115-131.
- Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, Li Y, Boppana M, de Leon MJ (2005). Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, 64: 1860-1867.
- Mountcastle VB (1957). Modality and topographic properties of single neurons of cat somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 20: 408-434.
- Mountcastle VB (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain*, 120: 701-722.
- Mrzljak L, Uylings HB, Kostovic I, Van Eden CG (1988). Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex: I. A qualitative Golgi study. *J Comp Neurol*, 271: 355-386.
- Mukamel R, Gelbard H, Arieli A, Hasson U, Fried I, Malach R (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science*, 309: 951-954.
- Newman MEJ (2003). The structure and function of complex networks. *SIAM Rev Soc Ind Appl Math*, 45: 167-256.
- Nijhuis EH, van Cappellen van Walsum AM, Norris DG (2013). Topographic hub maps of the human structural neocortical network. *PLoS One*, 8: e65511.
- Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR (1999). A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 5268-5273.
- Nir T, Jahanshad N, Jack CR, Weiner MW, Toga AW, Thompson PM, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Small world network measures predict white matter degeneration in patients with early-stage Mild Cognitive Impairment. *Proc IEEE Int Symp Biomed Imaging*, 2012: 1405-1408.

- Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Langstrom B (2010). The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 6: 78-87.
- Northam GB, Liégeois F, Tournier JD, Croft LJ, Johns PN, Chong WK, Wyatt JS, Baldeweg T (2012). Interhemispheric temporal lobe connectivity predicts language impairment in adolescents born preterm. *Brain*, 3781-3798.
- Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, Akhter K, Hua K, Woods R, Toga AW, *et al.* (2008). Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage*, 43: 447-457.
- Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S (2011). DTI analyses and clinical applications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 3: 287-296.
- Oishi K, Mielke MM, Albert M, Lyketsos CG, Mori S (2012). The fornix sign: a potential sign for Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging. *J Neuroimaging*, 22: 365-374.
- Opgen-Rhein R, Strimmer K (2007). Accurate ranking of differentially expressed genes by a distribution-free shrinkage approach. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 6: 9.
- O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS (2001). Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*, 57: 632-638.
- Owen JP, Li YO, Yang FP, Bukshpun P, Vora S, Wakahiro M, Hinkley LB, Nagarajan S, Sherr EH, Mukherjee P (2013a). Resting State Networks and the Functional Connectome of the Human Brain in Agenesis of the Corpus Callosum. *Brain Connect*, 3: 547-562.
- Owen JP, Ziv E, Bukshpun P, Pojman N, Wakahiro M, Berman JI, Roberts TP, Friedman EJ, Sherr EH, Mukherjee P (2013b). Test-retest reliability of computational network measurements derived from the structural connectome of the human brain. *Brain Connect*, 3: 160-176.
- Paninski L (2003). Estimation of entropy and mutual information. *Neural Comput*, 15: 1191-1253.
- Park HJ, Friston K (2013). Structural and functional brain networks: from connections to cognition. *Science*, 342: 1238411.
- Passingham RE (2002). The frontal cortex: does size matter? *Nat Neurosci*, 5: 190-192.
- Peng J, Wang P, Zhou N, Zhu J (2009). Partial correlation estimation by joint sparse regression models. *J Am Stat Assoc*, 104: 735-746.
- Perry EK, Blessed G, Tomlinson BE, Perry RH, Crow TJ, Cross AJ, Dockray GJ, Dimaline R, Arregui A (1981). Neurochemical activities in human temporal lobe related to aging and Alzheimer-type changes. *Neurobiol Aging*, 2: 251-256.
- Perry RJ, Hodges JR (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122: 383-404.
- Peters A, Harriman KM (1988). Enigmatic bipolar cell of rat visual cortex. *J Comp Neurol*, 267: 409-432.
- Peters A, Sethares C, Luebke JI (2008). Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience*, 152: 970-981.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56: 303-308.
- Pineda-Pardo JA, Garcés P, López ME, Aurretetxe S, Cuesta P, Marcos A, Montejo P, Yus M, Hernández-Tamames JA, del Pozo F, *et al.* (2014). White matter damage disorganizes brain functional networks in amnesic mild cognitive impairment. *Brain Connect*, 4: 312-322.

- Pogarell O, Teipel SJ, Juckel G, Gootjes L, Möller T, Bürger K, Leinsinger G, Möller HJ, Hegerl U, Hampel H (2005). EEG coherence reflects regional corpus callosum area in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 76: 109-111.
- Preuss TM, Coleman GQ (2002). Human-specific organization of primary visual cortex: alternating compartments of dense Cat-301 and calbindin immunoreactivity in layer 4A. *Cereb Cortex*, 12: 671-691.
- Prieto JJ, Winer JA (1999). Layer VI in cat primary auditory cortex: Golgi study and sublamina origins of projection neurons. *J Comp Neurol*, 404: 332-358.
- Puelles L (2011). Pallio-pallial tangential migrations and growth signaling: new scenario for cortical evolution? *Brain Behav Evol*, 78: 108-127.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 676-682.
- Rakic P (2000). Setting the stage for cognition: Genesis of the primate cerebral cortex. En: Gazzaniga MS, editor. *The new cognitive neurosciences (2ª ed.)*, Cambridge: MIT Press.
- Raz N, Gunning-Dixon FM, Head D, Dupuis JH, Acker JD (1998). Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, 12: 95-114.
- Reid RC (2012). From functional architecture to functional connectomics. *Neuron*, 75: 209-217.
- Rilling JK, Insel TR (1999). The primate neocortex in comparative perspective using magnetic resonance imaging. *J Hum Evol*, 37: 191-223.
- Rockel AJ, Hiorns RW, Powell TP (1974). Proceedings: numbers of neurons through full depth of neocortex. *J Anat*, 118: 371.
- Rockel AJ, Hiorns RW, Powell TP (1980). The basic uniformity in structure of the neocortex. *Brain*, 103: 221-244.
- Rockland KS (2010). Five points on columns. *Front Neuroanat*, 9: 4-22.
- Roebroeck A, Formisano E, Goebel R (2005). Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *Neuroimage*, 25: 230-242.
- Rogers J, Morrison JH (1985). Quantitative morphology and regional and laminar distributions of senile plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 5: 2801-2808.
- Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, van der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B (2002). Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58: 695-701.
- Roth G, Dicke U (2005). Evolution of the brain and intelligence. *Trends in cognitive sciences*, 9: 250-257.
- Rubinov M, Sporns O (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52: 1059-1069.
- Rubinov M, Sporns O (2011). Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *Neuroimage*, 56: 2068-2079.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*, 14: 721-730.
- Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJ, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, et al. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of aging*, 26: 1215-1227.

- Salat DH, Tuch DS, van der Kouwe AJ, Greve DN, Pappu V, Lee SY, Hevelone ND, Zaleta AK, Growdon JH, Corkin S, *et al.* (2010). White matter pathology isolates the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 31: 244-256.
- Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen*, 132: 566-594.
- Salvador R, Suckling J, Schwarzbauer C, Bullmore E (2005). Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360: 937-946.
- Sanabria-Diaz G, Melie-Garcia L, Iturria-Medina Y, Aleman-Gomez Y, Hernandez-Gonzalez G, Valdés-Urrutia L, Galán L, Valdés-Sosa P (2010). Surface area and cortical thickness descriptors reveal different attributes of the structural human brain networks. *Neuroimage*, 50: 1497-1510.
- Sanabria-Diaz G, Martínez-Montes E, Melie-Garcia L, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013). Glucose metabolism during resting state reveals abnormal brain networks organization in the Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *PLoS One*, 8: e68860.
- Santello M, Cali C, Bezzi P (2012). Gliotransmission and the tripartite synapse. *Adv Exp Med Biol*, 970: 307-331.
- Sanz-Arigita EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, Rombouts SA, Maris E, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ (2010). Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS One*, 5: e13788.
- Saykin AJ, Flashman LA, Frutiger SA, Johnson SC, Mamourian AC, Moritz CH, O'Jile JR, Riordan HJ, Santulli RB, Smith CA, *et al.* (1999). Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: patterns of functional MRI activation. *J Int Neuropsychol Soc*, 5: 377-392.
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 4703-4707.
- Schäfer J, Strimmer K (2005). A shrinkage approach to large-scale covariance matrix estimation and implications for functional genomics. *Stat Appl Genet Mol Biol*, 4: 32.
- Scheff SW, Price DA (1993). Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 33: 190-199.
- Schmidt R, Verstraete E, de Reus MA, Veldink JH, van den Berg LH, van den Heuvel MP (2014). Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp*, 35: 4386-4395.
- Schneidman E, Berry MJ, Segev R, Bialek W (2006). Weak pairwise correlations imply strongly correlated network states in a neural population. *Nature*, 440: 1007-1012.
- Schüz A, Braitenberg V (2002). The human cortical white matter: quantitative aspects of cortico-cortical long-range connectivity. En: Schüz A, Miller R, editores. *Cortical Areas: Unity and Diversity*, London: CRC Press.
- Seehaus AK, Roebroek A, Chirý O, Kim DS, Ronen I, Bratzke H, Goebel R, Galuske RA (2013). Histological validation of DW-MRI tractography in human postmortem tissue. *Cereb Cortex*, 23: 442-450.
- Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22: 1060-1075.
- Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995). Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry*, 52: 805-818.

- Seo EH, Lee DY, Lee JM, Park JS, Sohn BK, Lee DS, Choe YM, Woo JI (2013). Whole-brain functional networks in cognitively normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 8: e53922.
- Sepulcre J, Liu H, Talukdar T, Martincorena I, Yeo BT, Buckner RL (2010). The organization of local and distant functional connectivity in the human brain. *PLoS Comput Biol*, 10: e1000808.
- Seth AK (2005). Causal connectivity of evolved neural networks during behavior. *Network*, 16: 35-54.
- Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, Mintun MA (2010). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry*, 67: 584-7.
- Shen X, Liu H, Hu Z, Hu H, Shi P (2012). The relationship between cerebral glucose metabolism and age: report of a large brain PET data set. *PLoS One*, 7: e51517.
- Shinoura N, Suzuki Y, Yamada R, Tabei Y, Saito K, Yagi K (2009). Damage to the right superior longitudinal fasciculus in the inferior parietal lobe plays a role in spatial neglect. *Neuropsychologia*, 47: 2600-2603.
- Shu N, Liang Y, Li H, Zhang J, Li X, Wang L, He Y, Wang Y, Zhang Z (2012). Disrupted topological organization in white matter structural networks in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype. *Radiology*, 265: 518-527.
- Sivanesan S, Tan A, Rajadas J (2013). Pathogenesis of Abeta oligomers in synaptic failure. *Curr Alzheimer Res*, 10: 316-323.
- Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, Pearlson G (2010). Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: A combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry*, 68: 61-69.
- Smit DJ, Stam CJ, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ (2008). Heritability of "small-world" networks in the brain: a graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity. *Hum Brain Mapp*, 29: 1368-13778.
- Soffer SN, Vazquez A (2005). Network clustering coefficient with-out degree-correlation biases. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 71: 057101.
- Soret M, Bacharach SL, Buvat I (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*, 48: 932-945.
- Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, Drzezga A, Forstl H, Kurz A, Zimmer C, *et al.* (2007). Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 18760-18765.
- Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, Pihlajamaki M, Marshall G, Hyman BT, Selkoe DJ, Hedden T, *et al.* (2009). Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 63: 178-188.
- Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci*, 8: 418-425.
- Sporns O, Honey CJ, Kotter R (2007). Identification and classification of hubs in brain networks. *PLoS One*, 2: e1049.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*, 27: 279-306.
- Stam CJ (2004). Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett*, 355: 25-28.

- Stam CJ, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P (2006). Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 32: 1335-1344.
- Stam CJ, Jones BF, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P (2007a). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 17: 92-99.
- Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A (2007b). Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp*, 28: 1178-1193.
- Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JP, de Munck JC, van Dijk BW, *et al.* (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 132: 213-224.
- Stam CJ (2010a). Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci*, 289: 128-34.
- Stam CJ, Hillebrand A, Wang H, Van Mieghem P (2010b). Emergence of modular structure in a large-scale brain network with interactions between dynamics and connectivity. *Front Comput Neurosci*, 4: 10.3389.
- Stevens MC, Pearlson GD, Calhoun VD (2009). Changes in the interaction of resting-state neural networks from adolescence to adulthood. *Hum Brain Mapp*, 30: 2356-2366.
- Streit WJ, Sammons NW, Kuhns AJ, Sparks DL (2004). Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia*, 45: 208-212.
- Strogatz SH (2001). Exploring complex networks. *Nature*, 410: 268-276.
- Strother SC, Anderson JR, Schaper KA, Sidtis JJ, Liow JS, Woods RP, Rottenberg DA (1995). Principal component analysis and the scaled subprofile model compared to intersubject averaging and statistical parametric mapping: I. "Functional connectivity" of the human motor system studied with [<sup>15</sup>O]water PET. *J Cereb Blood Flow Metab*, 15: 738-753.
- Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD (2008). Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 4: e1000100.
- Supekar K, Uddin LQ, Prater K, Amin H, Greicius MD, Menon V (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage*, 52: 290-301.
- Tan ET, Marinelli L, Sperl JI, Menzel MI, Hardy CJ (en prensa). Multi-directional anisotropy from diffusion orientation distribution functions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*.
- Taquet M, Scherrer B, Commowick O, Peters J, Sahin M, Macq B, Warfield SK (2012). Registration and analysis of white matter group differences with a multi-fiber model. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 15: 313-320.
- Tau GZ, Peterson BS (2010). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology*, 35: 147-168.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*, 30: 572-580.
- Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M, Lönngqvist J, Standertskjöld-Nordenstam CG, Kaprio J, Khaledy M, *et al.* (2001). Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4: 1253-1258.

- Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, Janke AL, Rose SE, Semple J, Herman D, Hong MS, Dittmer SS, Doodrell DM, *et al.* (2003). Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 23: 994-1005.
- Tijms BM, Series P, Willshaw DJ, Lawrie SM (2012). Similarity-based extraction of individual networks from gray matter MRI scans. *Cereb Cortex*, 22: 1530-1541.
- Tijms BM, Möller C, Vrenken H, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, Barkhof F (2013a). Single-subject grey matter graphs in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 8: e58921.
- Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, Barkhof F (2013b). Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol Aging*, 34: 2023-2036.
- Toussaint PJ, Maiz S, Coynel D, Doyon J, Messé A, de Souza LC, Sarazin M, Perlberg V, Habert MO, Benali H (2014). Characteristics of the default mode functional connectivity in normal ageing and Alzheimer's disease using resting state fMRI with a combined approach of entropy-based and graph theoretical measurements. *Neuroimage*, 101: 778-786.
- Travers J, Milgram S (1969). An experimental study of the small world problem. *Sociometry*, 32: 425-443.
- Turrigiano GG (1999). Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci*, 22: 221-227.
- Tymofiyeva O, Hess CP, Ziv E, Lee PN, Glass HC, Ferriero DM, Barkovich AJ, Xu D (2013). A DTI-based template-free cortical connectome study of brain maturation. *PLoS One*, 8: e63310.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15: 273-89.
- Vallet GT, Hudon C, Simard M, Versace R (2013). The disconnection syndrome in the Alzheimer's disease: the cross-modal priming example. *Cortex*, 49: 2402-2415.
- van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M, Hulshoff Pol HE (2008). Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage*, 43: 528-539.
- van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2009a). Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp*, 30: 3127-3141.
- van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2009b). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*, 29: 7619-7624.
- van den Heuvel MP, Mandl RC, Stam CJ, Kahn RS, Pol HEH (2010). Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *The Journal of Neuroscience*, 30: 15915-15926.
- van Wijk BC, Stam CJ, Daffertshofer A (2010). Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS One*, 5: e13701.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2: 229-39.
- Villain N, Desgranges B, Viader F, de la Sayette V, Mézenge F, Landeau B, Baron JC, Eustache F, Chételat G (2008). Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 28: 6174-81.
- Vincent L, Soille P (1991). Watersheds in digital spaces: an efficient algorithm based on immersion simulations. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 13: 583-598.



- Vogt BA (1991). The role of layer I in cortical function. En: Peters A, Jones E, editores. *Cerebral cortex*, Nueva York: Plenum.
- Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, Miranda D, Shenton ME, Kennedy JL, Pollock BG, Mulsant BH (2012). Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: a DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging*, 33: 21-34.
- Volterra A, Meldolesi J (2005). Astrocytes, from brain glue to communication elements: The revolution continues. *Nature Reviews Neuroscience*, 6: 626-640.
- Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 136: 1692-1707.
- Wang Y, Gupta A, Toledo-Rodriguez M, Wu CZ, Markram H (2002). Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex. *Cereb Cortex*, 12: 395-410.
- Wang Y, Toledo-Rodriguez M, Gupta A, Wu C, Silberberg G, Luo J, Markram H (2004). Anatomical, physiological and molecular properties of Martinotti cells in the somatosensory cortex of the juvenile rat. *J Physiol*, 561: 65-90.
- Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, Jiang T (2007). Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 28: 967-78.
- Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EE, Tie K, Gong G, Shah MP, Jones M, et al. (2009). Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 66: 516-521.
- Wang L, Li Y, Metzack P, He Y, Woodward TS (2010). Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. *Neuroimage*, 50: 862-872.
- Wang L, Su L, Shen H, Hu D (2012). Decoding lifespan changes of the human brain using resting-state functional connectivity MRI. *PLoS One*, 7: e44530.
- Wang J, Zuo X, Dai Z, Xia M, Zhao Z, Zhao X, Jia J, Han Y, He Y (2013). Disrupted functional brain connectome in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 73: 472-481.
- Watts DJ, Strogatz SH (1998). Collective dynamics of "small-world" networks. *Nature*, 393: 440-442.
- Wee CY, Yap PT, Zhang D, Denny K, Browndyke JN, Potter GG, Welsh-Bohmer KA, Wang L, Shen D (2012). Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks. *Neuroimage*, 59: 2045-2056.
- Weiler M, Fukuda A, Massabki L, Lopes TM, Franco AR, Damasceno BP, Cendes F, Balthazar MF (2014). Default Mode, Executive Function, and Language Functional Connectivity Networks are Compromised in Mild Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 11: 274-282.
- Weng SJ, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, Monk CS (2010). Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res*, 1313: 202-14.
- West RL (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120: 272-292.
- West DB (2001). Introduction to graph theory, Nueva York: Prentice hall.
- Wu K, Taki Y, Sato K, Kinomura S, Goto R, Okada K, Kawashima R, He Y, Evans AC, Fukuda H (2012). Age-related changes in topological organization of structural brain networks in healthy individuals. *Hum Brain Mapp*, 33: 552-568.

- Xie T, He Y (2012). Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Front Psychiatry*, 2: 77.
- Xiong J, Parsons LM, Gao JH, Fox PT (1999). Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp*, 8: 151-156.
- Yabuta NH, Callaway EM (1998). Cytochrome-oxidase blobs and intrinsic horizontal connections of layer 2/3 pyramidal neurons in primate V1. *Vis Neurosci*, 15: 1007-1027.
- Yao Z, Zhang Y, Lin L, Zhou Y, Xu C, Jiang T (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 6: e1001006.
- Yap PT, Fan Y, Chen Y, Gilmore JH, Lin W, Shen D (2011). Development trends of white matter connectivity in the first years of life. *PLoS One*, 6: e24678.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O (1983). Development and validation of a geriatric depression scale: a preliminary report. *J Psychiat Res*, 17: 37-49.
- Yoshiura T, Mihara F, Ogomori K, Tanaka A, Kaneko K, Masuda K (2002). Diffusion tensor in posterior cingulate gyrus: correlation with cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 13: 2299-2302.
- Ystad M, Eichele T, Lundervold AJ, Lundervold A (2010). Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly--a resting state fMRI study. *Neuroimage*, 52: 379-388.
- Yu S, Huang D, Singer W, Nikolic D (2008). A small world of neuronal synchrony. *Cereb Cortex*, 18: 2891-2901.
- Zalesky A, Fornito A, Harding IH, Cocchi L, Yucel M, Pantelis C, Bullmore ET (2010). Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *NeuroImage*, 50: 970-983.
- Zhang Z, Liao W, Chen H, Mantini D, Ding JR, Xu Q, Wang Z, Yuan C, Chen G, Jiao Q, *et al.* (2011). Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 134: 2912-2928.
- Zhao X, Liu Y, Wang X, Liu B, Xi Q, Guo Q, Jiang H, Jiang T, Wang P (2012). Disrupted small-world brain networks in moderate Alzheimer's disease: a resting-state FMRI study. *PLoS One*, 7: e33540.
- Zhu W, Wen W, He Y, Xia A, Anstey KJ, Sachdev P (2012). Changing topological patterns in normal aging using large-scale structural networks. *Neurobiol Aging*, 33: 899-913.
- Zhu Y, Stornetta RL, Zhu JJ (2004). Chandelier cells control excessive cortical excitation: characteristics of whisker-evoked synaptic responses of layer 2/3 nonpyramidal and pyramidal neurons. *J Neurosci*, 24: 5101-5108.





## 9. ANEXO I

### Pseudocódigo del algoritmo de subparcelación:

```
for i=1,2...66
  sea i una región del atlas sin cubrir
  while region i sin cubrir
    crear una nueva parcela vacía (sin vértices)
    añadir a la nueva parcela un vértice semilla que pertenezca a la región i
    while la nueva parcela no alcance el área deseada
      añadir a la nueva parcela el vértice no cubierto más cercano de la región i
    end while
    if quedan vértices sin cubrir en la región del atlas y estos están aislados
      deshacer la nueva parcela
    else
      establecer la nueva parcela como área cubierta
    end if
  end while
end for
```





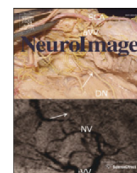






Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

NeuroImage

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ynimg](http://www.elsevier.com/locate/ynimg)

## Full-length Article

## Effects of network resolution on topological properties of human neocortex

Rafael Romero-Garcia<sup>a</sup>, Mercedes Atienza<sup>a</sup>, Line H. Clemmensen<sup>b</sup>, Jose L. Cantero<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Laboratory of Functional Neuroscience, Spanish Network of Excellence for Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), University Pablo de Olavide, Seville, Spain<sup>b</sup> Technical University of Denmark, Informatics and Mathematical Modelling, DK-2800 Lyngby, Denmark

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 26 June 2011

Revised 21 October 2011

Accepted 25 October 2011

Available online 7 November 2011

## Keywords:

Cortical networks

Structural connectivity

Cortical scale

Small-world properties

Cortical thickness

## ABSTRACT

Graph theoretical analyses applied to neuroimaging datasets have provided valuable insights into the large-scale anatomical organization of the human neocortex. Most of these studies were performed with different cortical scales leading to cortical networks with different levels of small-world organization. The present study investigates how resolution of thickness-based cortical scales impacts on topological properties of human anatomical cortical networks. To this end, we designed a novel approach aimed at determining the best trade-off between small-world attributes of anatomical cortical networks and the number of cortical regions included in the scale. Results revealed that schemes comprising 540–599 regions (surface areas spanning between 250 and 275 mm<sup>2</sup>) at sparsities below 10% showed a superior balance between small-world organization and the size of the cortical scale employed. Furthermore, we found that the cortical scale representing the best trade-off (599 regions) was more resilient to targeted attacks than atlas-based schemes (Desikan–Killiany atlas, 66 regions) and, most importantly, it did not differ that much from the finest cortical scale tested in the present study (1494 regions). In summary, our study confirms that topological organization of anatomical cortical networks varies with both sparsity and resolution of cortical scale, and it further provides a novel methodological framework aimed at identifying cortical schemes that maximize small-worldness with the lowest scale resolution possible.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

## Introduction

The repertoire of complex behaviors increases linearly with the number and size of cortical fields (Krubitzer, 2007). Enrichment of cortical fields has shown to be critical for the emergence of highly efficient anatomical networks in the mammal neocortex (Douglas and Martin, 2004). Understanding how specific cortical systems contribute to the organization of the entire neocortex will drastically improve our knowledge on the anatomical basis of higher cognitive functions, and will allow us to forecast to what extent local cortical dysfunctions might affect global organization of the cortical mantle.

Graph theoretical analyses applied to neuroimaging datasets have provided novel insights into the topological properties of anatomical brain networks in health (Fan et al., 2010; Gong et al., 2009; He et al., 2007) and disease (Bassett et al., 2008; He et al., 2008; Shu et al., 2009). Schemes derived from small-world architecture have demonstrated to grasp the essence of this biological organization (Fair et al., 2009; Hagmann et al., 2008). Small-world topology is characterized by a high density of local connections together with a scarce number of links between distant regions, leading to highly efficient networks with a relatively low wiring cost and optimal adaptability to a broad range of circumstances (Travers and Milgram, 1969).

Recent evidence suggests that topological organization of anatomical brain networks are critically affected by *a priori* atlases (Sanabria-Diaz et al., 2010) or spatial scales derived from random nodal parcellation (Zalesky et al., 2010), raising the question of whether different scale resolution leads to different levels of small-world properties in different experimental scenarios. To approach this issue, we systematically assessed here how network resolution influences topological organization of anatomical cortical networks by using interregional correlations in cortical thickness as a measure of structural connectivity.

Anatomical cortical networks have been inferred from different descriptors (volume or thickness), and they often rely on pair-wise correlations between regions across individuals (Fan et al., 2010; He et al., 2009). This approach, although largely employed in small-world studies (e.g., Tian et al., 2010; Wang et al., 2009), it inflates correlation values from surrounding cortical areas, which, in turn, contribute to shape artifactual network topologies. Furthermore, statistical power of network analysis is critically influenced by experimental designs integrated by sample sizes smaller than the number of dependent variables, the so-called “small *n*, large *p*” problem (Mantegna and Stanley, 2000). Covariance matrices derived from “small *n*, large *p*” experimental designs are inaccurate and lead to over-fitted statistical models. This scenario is common when highly grained scales are being tested with small samples of subjects. To overcome this drawback, we applied here for the first time a novel shrinkage approach that not only increases the precision rate when controlling for false positives, but it also drastically reduces the

\* Corresponding author at: Laboratory of Functional Neuroscience, University Pablo de Olavide, Carretera de Utrera Km 1, 41013 Seville, Spain. Fax: +34 954 349151.

E-mail address: [jicanlor@upo.es](mailto:jicanlor@upo.es) (J.L. Cantero).

computation time (Schäfer and Strimmer, 2005), which is a critical issue when using fine cerebral scales. Results of the present study will be discussed within the framework of anatomofunctional organization of the neocortical mantle underlying different cortical scales.

## Materials and methods

### Subjects

Thirty cognitively intact elderly volunteers (17 females, mean age:  $66.4 \pm 5.1$  yr; Mini Mental State Examination:  $28.4 \pm 0.2$ ) were recruited from the local community. They provided written informed consent before participating in the study. The Ethical Committee for Human Research of the University Pablo de Olavide previously approved research protocols, and experiments were conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki.

Inclusion criteria were (i) no subjective or objective memory complaints corroborated by neuropsychological exploration, (ii) CDR (Global Clinical Dementia Rating) global score of 0 (no dementia), and (iii) normal independent function judged clinically and by means of a standardized scale for the activities of daily living. None of them reported a history of neurological, psychiatric disorders and/or major medical illness.

### MRI acquisition and pre-processing

Two high-resolution three-dimensional (3D) T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) images were acquired in the same session on a whole-body Philips Intera 1.5 T MRI scanner (Philips, The Netherlands). MP-RAGE parameters were empirically optimized for gray/white contrast (repetition time = 8.5 ms, echo time = 4 ms, flip angle =  $8^\circ$ , matrix dimensions  $256 \times 192$ , 184 contiguous sagittal 1.2 mm thick slices, time per acquisition = 5.4 min).

### Cortical surface reconstruction and cortical thickness estimation

Both cortical surface reconstruction and estimation of cortical thickness were obtained with Freesurfer v4.05 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Manual editing was used to enhance the pial/white matter boundaries and, in turn, to obtain better estimations of cortical thickness. The analysis pipeline for cortical reconstruction and thickness estimation is summarized in Fig. 1A, and extended in the Supplementary material (SM1).

### Parcellating the neocortex with different resolution scales

We sought to determine whether the number (or the size) of gray-matter cortical regions influenced the emergence of topological properties in cortical networks. To accomplish this goal, different cortical scales (see Fig. 1B) were established starting from the original regions contained in the Desikan–Killiany atlas. This atlas divides the human neocortex into 66 standard gyral-based regions in a reliable manner (Desikan et al., 2006).

To generate a broad range of cortical scales, a backtracking algorithm was applied on the Desikan–Killiany atlas as follows. First, a seed vertex located in the periphery of an atlas region is randomly chosen. Second, the nearest vertices to the seed within that atlas region are joined until the pre-established size of the new parcel is reached. Third, if any of the remaining vertices in the atlas region becomes isolated, the new parcel is ruled out and the process starts from the first step using a different seed. This backtracking algorithm ensures that emergent cortical parcels are always built over a set of connected vertices. To further clarify these steps, a pseudocode of this parcellation algorithm can be found in Appendix A. By using this approach, we computed 23 cortical scales, each one with a

different number of cortical regions and area size (Table 1). All these scales were first computed on the cortical surface of the average subject. Next, they were transformed to the subject's native space to avoid spatial mismatching of a same cortical parcel between subjects. Fig. 1B shows examples of two cortical scales obtained with our backtracking algorithm (599 and 1494 cortical regions).

### Building anatomical cortical networks

#### Partial correlation matrices

Graph theory implicitly assumes that two elements are “anatomically connected” if they are significantly correlated across a morphometric descriptor (He et al., 2007). However, high correlation values between two distant regions are likely affected by neighbor regions, which make estimations of network connectivity imprecise. To partially overcome this confounding, anatomical networks were built on the basis of partial correlations of interregional gray-matter thickness (a schematic representation of this procedure is illustrated in Fig. 1C). Effects of age, gender, age–gender interaction, and overall mean cortical thickness were removed by applying a linear regression analysis across cortical regions.

In our experimental design, the number of observations (experimental subjects,  $N=30$ ) is smaller than the number of dependent variables (cortical regions, ranging from 66 to 1494). “Small  $n$ , large  $p$ ” experimental designs lead to inaccurate estimations of the covariance matrix caused by the elevated mean square error values derived from over-fitted regression models (Peng et al., 2009).

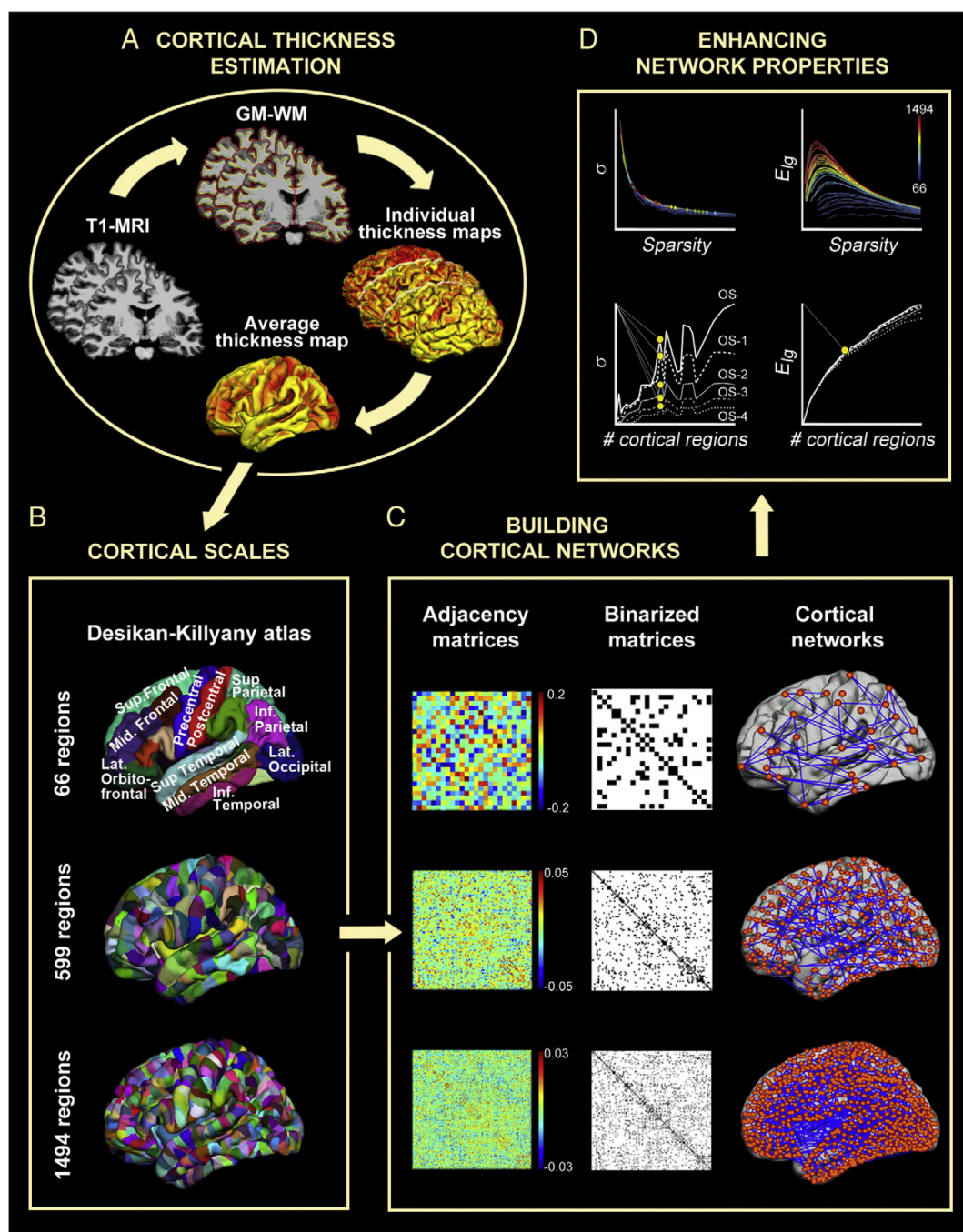
Two recent studies have introduced alternative approaches to address this drawback (Huang et al., 2010; Lee et al., 2011), but neither of them was focused on determining small-world properties underlying cerebral networks nor did they use anatomical brain descriptors. We employed here a newly developed technique based on the Ledoit–Wolf lemma to shrink the covariance estimates (Ogden–Rhein and Strimmer, 2007; Schäfer and Strimmer, 2005). Briefly, the shrinkage process performs a correction of the covariance between regions aimed at reducing the mean square error derived from the regression analysis. This method not only shows a high precision rate when controlling for false positives, but it also reduces the computation time that becomes critical in highly grained parcellation scales. Finally, the partial correlation derived from the corrected covariance matrix was calculated as:

$$r_{ij} = -S_{ij}^{-1} / \sqrt{S_{ii}^{-1} \times S_{jj}^{-1}} \quad (1)$$

where  $S_{ij}^{-1}$  represents the  $\{ij\}$ th element of the inverted covariance matrix  $S^{-1}$  computed from all possible pairs of cortical regions.

### Testing statistical significance

Student's  $t$  test cannot be applied to “small  $n$ , large  $p$ ” experimental designs because they result in statistical distributions with negative degrees of freedom. Instead, Monte Carlo permutation tests were used to estimate an approximated distribution derived from the shrinkage and partial correlation processes. The thickness value of each cortical scale in one particular subject was randomly reassigned to a different subject. Random partial correlations were calculated over the permuted thickness values by using the same shrinkage procedure employed with the original data. The set of resulting random  $r$ -values was employed as a reference distribution for statistical inference purposes. This approach provided a free distribution without *a priori* assumptions or model structure fixation. We only performed 8 permutations for each cortical scale due to the high computational cost of this process (ranging from 10 s in the coarsest parcellation scheme to 53 days in the finest one, using Dell™ workstations with 4 Intel Xeon™ Dual Core processors, 3.2 GHz each, 32 GB RAM, and MATLAB® v. 7.9 under Linux Centos4 X86-64 bits).



**Fig. 1.** Schematic representation of the analysis pipeline to determine the best trade-off between the level of small-worldness and the resolution of the scale in anatomical cortical networks. A. Cortical thickness estimation. Individual cortical thickness maps were obtained from previously segmented T1-MR images. Thickness maps were averaged to create the template on which different cortical scales were determined. B. Obtaining cortical scales. Cortical scales used in the current study were originally derived from the Desikan–Killiany atlas (Desikan et al., 2006). This panel also depicts cortical scales comprising 599 and 1494 regions. C. Building cortical networks. Partial correlations of interregional thickness across subjects were computed for each cortical scale (adjacency matrices), and then they were binarized by using different sparsities (binarized matrices). Results of binarized matrices were displayed on the pial surface showing the anatomical cortical network for a given sparsity (right column). D. Enhancing network properties. Top panel illustrates results obtained with two small-world metrics ( $\sigma$  and  $E_{lg}$ ) calculated over a wide range of sparsities (1–30%) for the 24 cortical scales used in the present study. Bottom panel displays small-world properties for all cortical scales derived from the five best sparsities. Yellow circles correspond to the cortical scale resulting from the best trade-off between small-world properties and resolution of the cortical scale (599 regions) obtained with the method based on the shortest distance to corner ( $d_c$ ).



**Table 1**  
Small-world properties across different cortical scales.

# Areas	Area (mm <sup>2</sup> )	Minimum theoretical sparsity $\gg$	Minimum empirical sparsity	Maximum significant sparsity	Optimal sparsity (Max. $\sigma$ )	Optimal sparsity (Max. $E_{lg}$ )
66	Variable	6.45	7.13	50	8.01 (2.38)	13 (1.23)
108	1600	4.38	4.10	47	4.10 (4.09)	11 (1.37)
136	1200	3.64	5.73	45	5.73 (3.03)	12 (1.48)
157	1000	3.24	4.74	45	4.74 (3.31)	12 (1.53)
198	800	2.68	4.27	42	4.27 (3.54)	10 (1.60)
229	660	2.38	4.72	40	5.00 (3.41)	7 (1.65)
347	431	1.69	3.74	33	4.00 (3.84)	7 (1.85)
376	400	1.58	2.85	31	3.00 (4.58)	8 (1.89)
496	300	1.25	2.88	25	2.88 (4.60)	7 (2.03)
541	275	1.17	2.55	23	2.55 (5.30)	6 (2.08)
571	262	1.11	2.04	22	2.04 (6.27)	6 (2.11)
599	250	1.07	1.70	21	1.69 (7.14)	6 (2.12)
625	240	1.03	1.78	20	1.78 (6.25)	6 (2.13)
644	231	1.01	2.03	20	2.03 (5.99)	6 (2.17)
676	222	0.97	1.52	18	1.52 (7.60)	6 (2.18)
808	185	0.83	2.46	15	2.46 (5.32)	5 (2.26)
849	177	0.8	2.46	14	2.46 (5.39)	5 (2.30)
879	170	0.77	1.36	13	1.36 (7.94)	5 (2.35)
951	157	0.72	1.44	11	1.44 (7.85)	5 (2.39)
990	151	0.7	1.53	11	1.53 (7.49)	5 (2.44)
1031	145	0.67	2.12	10	2.12 (6.12)	5 (2.46)
1243	120	0.57	1.36	7	1.36 (8.16)	4 (2.58)
1357	110	0.53	1.28	5	1.28 (8.82)	4 (2.65)
1494	100	0.49	1.19	4	1.19 (9.14)	4 (2.70)

Note that the atlas-based cortical scale (66 regions) is based on the Desikan–Killiany atlas (Desikan et al., 2006).  $\gg$  means “much greater than”.

Microarray data analysis exploits gene similarity to pool permutation results before testing statistical significance (Friedman et al., 2008). We also benefit from similar cortical thickness values to generate a statistical distribution based on  $r$ -values derived from all pair-wise comparisons for the 8 permutations performed on each cortical scale. Thus,  $p$ -values were obtained by using the distribution resulting from  $8 \cdot n(n-1)/2$   $r$ -values derived from permuted thickness values, where  $n$  represents the number of cortical regions. We further incorporated the standard error associated to each  $p$ -value ( $p_{err}$ ). In a Monte-Carlo test, when  $N$  is large and  $N \gg N'$ , the 95% margin of error of the  $p$ -value is  $1.96\sqrt{p(1-p)/N}$  where  $p$  represents the cut-off  $p$ -value ( $p_{cut-off}$ ) derived from the permutation test,  $N$  denotes the number of total possible permutations, and  $N'$  refers to the number of permutations (Manly, 1998). We searched for the  $r$ -value with a  $p_{cut-off} = p_{max} - p_{err}$  with  $p_{max} = 0.05$  such that the significance level of the  $r$ -value is 5% or lower. For instance, a cortical scale consisting of 599 regions results in 1,432,808 permutations and  $p_{err} = 3.6 \cdot 10^{-4}$  (for  $p_{max} = 0.05$ ). Thus, the  $p$ -value used in the test is  $p_{cut-off} = 0.04964$ . False positive correlations due to large-scale testing scenarios were corrected by using a FDR plug-in ( $q$ -value  $< 0.1$ ) based on permutation methods (Hastie et al., 2001). Significant network connections within a specific cortical scale were determined by using the cut-off  $r$ -value obtained with Monte Carlo permutation methods. Finally, the partial correlation matrix was transformed into a binary thresholded matrix to determine topological properties of anatomical networks derived from each cortical scale.

#### Adjacency matrix and sparsity

In graph theoretical analysis, the percentage of nodes connected over the total possible connections is known as *sparsity*. This term is mathematically defined as  $2K/n(n-1)$ , where  $K$  represents the total number of edges (connections) and  $n$  denotes the number of nodes (cortical regions) within the graph. The present study considered a wide range of sparsities to reduce bias related to the choice of cortical scale with the best topological properties. Thus, we computed a

different adjacency matrix with a different sparsity level for each threshold used in the partial correlation matrix.

The lowest sparsity boundary at which the network is fully connected can be theoretically approximated as follows (Bollabas, 1985; Zhu et al., in press):

$$\text{sparsity} \gg \ln(n)/(n-1) \quad (2)$$

where  $n$  denotes the number of nodes (cortical regions). But this theoretical boundary raises the question of how high this sparsity should be. To answer this question, we searched for the lowest sparsity value (starting at 0 with a resolution of 0.1%) in each cortical scale until the graph was fully connected. Network analyses were completed with sparsities multiple of 1 until reaching 30. Values beyond 30% were disregarded because they provided random graphs in terms of small-world topology, and because they showed a high percentage of statistically non-significant connections in most of the cortical scales used in the present study. We further evaluated the sparsity value that yielded maximum differences in small-world properties when comparing real with random cortical networks (*optimal sparsity*, OS in the following).

The connectivity distribution of small-world anatomical networks was also analyzed as a function of cortical scales. The degree distribution  $p(k)$  denotes the fraction of regions (nodes) with  $k$  connections (edges). To decrease the noise effect, we calculated the cumulative degree distribution as  $P(k) = \sum_{k' \geq k} p(k')$ . Typically, the cumulative degree distribution of a small-world network is fitted into different categories: scale-free,  $P(k) \sim k^{-\alpha}$ , exponentially decay  $P(k) \sim e^{-\alpha \cdot k}$ , and truncated power law  $P(k) \sim k^{\alpha-1} \cdot e^{k/k_c}$  (Amaral et al., 2000).

#### Determining small-world properties in anatomical cortical networks

Small-world metrics were computed on the thresholded, binarized matrix of partial correlations (illustrated in Fig. 1C). Information about local connectivity is provided by the *clustering coefficient* ( $C_p$ ) whereas the efficacy of long distance communication is obtained with the *path length* ( $L_p$ ) (Watts and Strogatz, 1998). Small-world properties were also described in terms of *local* ( $E_{loc}$ ) and *global* ( $E_{glob}$ ) efficiency of the network. Detailed explanation of each of these small-world metrics is found elsewhere (Latora and Marchiori, 2001; Newman, 2003; Rubinov and Sporns, 2010).

Topological properties of a given network may be influenced by intrinsic features of that network, such as the number of nodes, number of connections, and degree distribution. To counteract these effects, we generated 100 random networks by using the rewiring process described by Maslov and Sneppen (2002). This algorithm preserves the number of regions, mean degree (mean number of connections considering all regions of a given network), and degree distribution (frequency distribution of connections considering all regions of a given network) as in the real network. Next, small-world properties derived from each metric and cortical scale were divided by those obtained with the above-randomized networks. As a result, we obtain a *normalized clustering coefficient*  $\gamma_g = C_p/C_{rand} \gg 1$  and a *normalized path length*  $\lambda_g = L_p/L_{rand} \approx 1$  (Watts and Strogatz, 1998), where  $C_p$  represents the average clustering coefficient of the network,  $C_{rand}$  is the average clustering coefficient of the randomly rewired networks,  $L_p$  denotes the path length of the network, and  $L_{rand}$  indicates the path length of the randomly rewired networks. The two criteria are integrated into one metric to determine the small-worldness of a specific network (Watts and Strogatz, 1998):

$$\sigma = \gamma_g/\lambda_g \quad (3)$$

Local and global efficiency descriptors are also normalized and summarized in a scalar measure of network efficiency:

$$E_{lg} = E_{loc} \cdot E_{glob}. \quad (4)$$

The motivation of this metric is to enhance as much as possible the local efficiency keeping the global efficiency at maximum, similarly to the conditions expressed in  $\gamma_g$  and  $\lambda_{lg}$ . Both metrics,  $\sigma$  and  $E_{lg}$ , were used to determine small-world properties of each cortical scale employed in the present study.

#### Maximizing small-world properties in anatomical cortical networks

To determine the best trade-off between cortical resolution and small-world properties, we searched for the maximum gain in small-world properties—either  $\sigma$  or  $E_{lg}$  (y-axis)—with the minimum number of cortical regions (x-axis) by computing the nearest distance to the superior-left corner ( $x=0$ ,  $y=1$ ) of the normalized representation (see Fig. 5). The shortest distance to the corner ( $d_c$ ) for each cortical scale is defined as:

$$\sqrt{(\text{normalized number of parcels})^2 + (1 - \text{normalized metric value})^2}. \quad (5)$$

Cortical scales showing maximum gains in small-world properties (i.e., the value of  $\sigma$  and  $E_{lg}$  showing the shortest distance to corner,  $d_c$ ) were computed not only for the optimal sparsity but also for the next four sparsities whose metric values were closer to the optimal one. As a result, we obtained 5 sparsities for each metric ( $\sigma$  and  $E_{lg}$ ) and cortical parcellation scheme (see Table 2 and Fig. 1D, bottom panel).

Axes normalization [0–1] resulting from the relationship between the sigma-ratio and the number of cortical regions introduces changes in the shortest  $d_c$  as a consequence of the minimum and maximum number of cortical regions considered in the analysis. These changes themselves could indeed modify the choice of the cortical scale. To test the robustness of our procedure, we computed the shortest  $d_c$  after sequentially eliminating the coarsest and the finest cortical scale. Thus, axes normalization was sequentially computed each time with  $2n$  less cortical scales ( $n$  ranging from 0 to 8). Consequently,  $d_c$  was calculated for 24, 22, 20, 18, 16, 14, 12, 10 and 8 cortical scales. Results from this sequential analysis are shown in Table 2. The cortical scale with the most efficient topology was defined as the one showing the most consistent  $d_c$ .

#### Determining resilience to attacks in different cortical scales

To investigate variations in nodal features as a function of cortical resolution, the degree and betweenness of nodes were computed in each cortical scale. The degree  $K_i$  of node  $i$  refers to the number of

connections reaching that specific node, whereas betweenness  $B_i$  is defined as the number of shortest paths between any two nodes that pass through the node  $i$  (Freeman, 1977). The normalized betweenness was computed as  $b_i = B_i / \langle B \rangle$ , where  $\langle B \rangle$  denotes the average betweenness of the network (He et al., 2008), and was calculated with the MatlabBGL package ([http://www.stanford.edu/~dgleich/programs/matlab\\_bgl/](http://www.stanford.edu/~dgleich/programs/matlab_bgl/)). Network hubs were identified as the cortical regions with high degree and high betweenness.

The resilience of anatomical cortical networks to targeted attacks was further evaluated by removing the hubs one by one in rank order of decreasing degree (this strategy was also performed by using a decreasing betweenness criterion), whereas random failures were designed by eliminating nodes randomly. This process was then repeated, incrementally eliminating 5% of the network nodes. A fraction of the nodes was sequentially removed before recalculating the path length and the size of the largest connected component denoting the largest proportion of nodes connected to each other. We compared nodal characteristics and network resilience between the cortical scale resulting from the application of our procedure and those either based on the Desikan–Killiany atlas or in the backtracking algorithm used in the present study.

## Results

#### Effects of cortical scale and sparsity on small-world properties

Topological attributes and sparsity for each cortical scale are shown in Table 1. The theoretical sparsity defined by formula (2) predicts the lowest bound of a sparsity range at which the network becomes fully connected for each cortical scheme. As expected, the minimum empirical sparsity was in most cases higher than that provided by the theoretical sparsity. Note also the opposite result obtained with 108 cortical regions.

The optimal sparsity differed between small-world metrics ( $\sigma$  and  $E_{lg}$ ), and it decreased with finer cortical scales (Table 1). All inter-regional correlations were significant at the optimal sparsity with the two metrics ( $p < 0.05$ ; FDR corrected). Interestingly, the fraction of significant correlations decreased with finer cortical scales, ranging from 50% in the coarsest scale to 4% in the finest scale, suggesting that the statistical power of small-world properties decreases with highly grained scales.

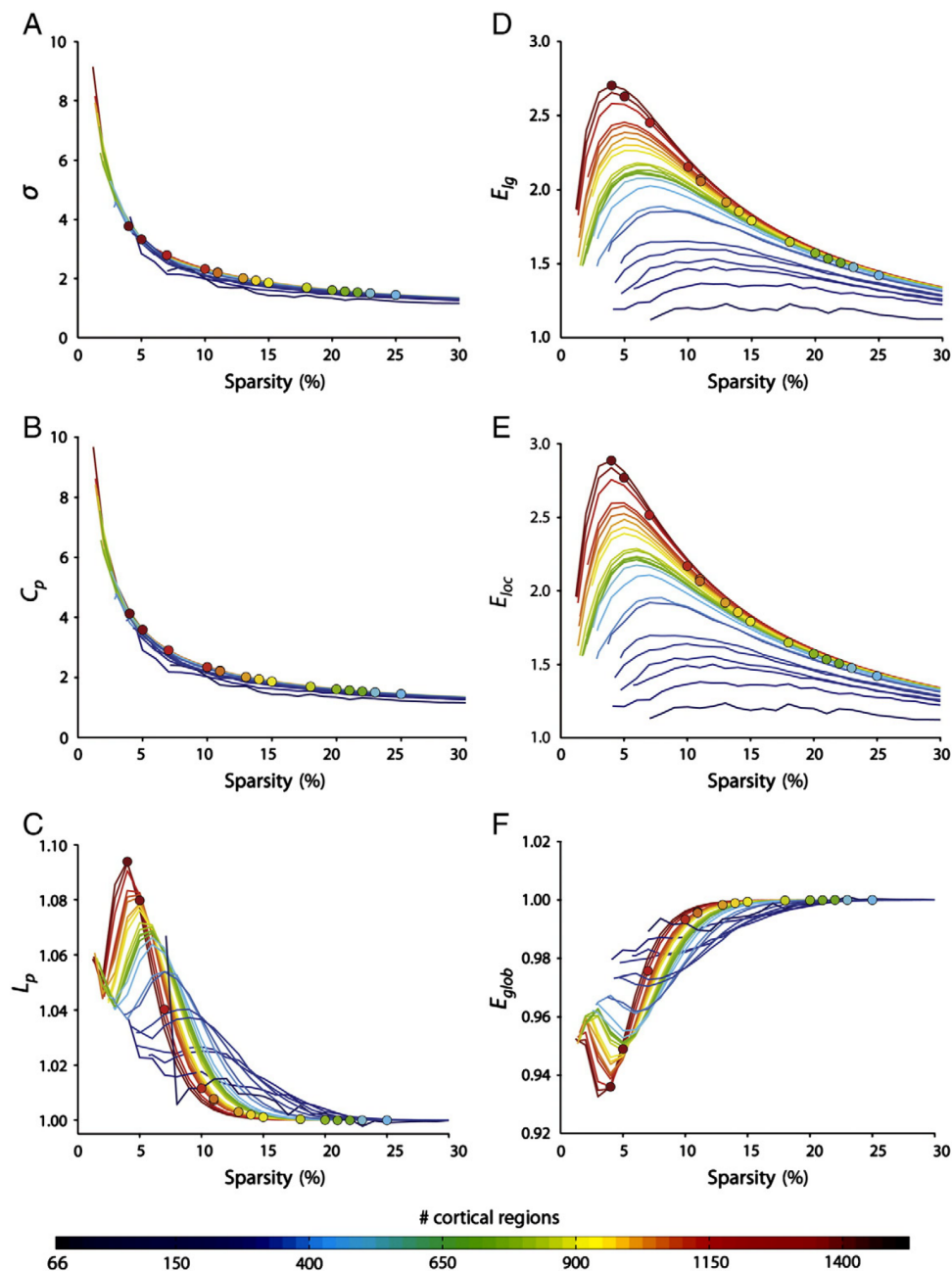
Previous studies have also examined small-world properties of cerebral networks for a broad range of sparsities (e.g., Bassett et al., 2008; Zhu et al., in press). In line with these studies, our results show an exponential decay of network efficiency ( $\sigma$  metric) with the increase of sparsity (Fig. 2A). This relationship was statistically confirmed for all cortical scales by applying a linear regression analysis over the natural logarithm of these two variables ( $R^2$  ranged from 0.95 to 1, and  $p$ -values from  $10^{-32}$  to  $10^{-13}$  after Bonferroni correction; Fig. 3A). Note that maximum  $\sigma$  values were frequently associated with sparsities lower than or equal to 8 (Fig. 2A and Table 1). As predicted by the small-world theory, enhancements of network efficiency ( $\sigma$ ) were mainly due to increased local connectivity ( $C_p$ ) rather than to superior ability to transfer information at a global level ( $L_p$ ) as illustrated in Figs. 2B and C, respectively.

Results derived from the  $\sigma$  metric might lead to erroneous inferences about the optimal sparsity. One may indeed conclude that the optimal sparsity corresponds to the first value that fully connects the network. However, this reasoning seems inappropriate when measuring the capacity of the network to continue operating properly in the presence of a failure (fault-tolerance or robustness) as revealed by  $E_{lg}$ , and more particularly by  $E_{loc}$ . Accordingly,  $E_{lg}$  and  $E_{loc}$  values increased with sparsity up to a point and then they decreased rapidly (Figs. 2D and E, respectively). Given that  $E_{glob}$  varied slightly with sparsity (Fig. 2F), we assume that the relationship between  $E_{lg}$  and sparsity in anatomical cortical networks is mainly determined by

**Table 2**  
Testing the robustness of the procedure to establish the trade-off between small-world properties and cortical resolution.

Range of cortical scales	OS		OS <sub>-1</sub>		OS <sub>-2</sub>		OS <sub>-3</sub>		OS <sub>-4</sub>	
	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$	$\sigma$	$E_{lg}$
66–1494	<b>599</b>	<b>571</b>	599	541	599	571	599	571	599	541
108–1357	<b>599</b>	<b>571</b>	599	541	599	541	599	571	599	541
136–1243	<b>599</b>	<b>541</b>	599	541	599	541	376	541	376	541
157–1031	<b>599</b>	<b>541</b>	599	541	599	541	599	541	376	541
198–990	<b>599</b>	<b>541</b>	599	541	599	541	599	571	376	541
229–951	<b>599</b>	<b>571</b>	599	571	599	571	599	571	599	571
347–879	<b>599</b>	<b>571</b>	599	571	599	571	599	571	599	571
376–849	<b>599</b>	<b>644</b>	599	644	599	644	599	571	599	571
496–808	<b>599</b>	<b>599</b>	599	625	599	571	599	571	599	571

OS, optimal sparsity; OS<sub>-n</sub>, nth sparsity value closer to the optimal sparsity.

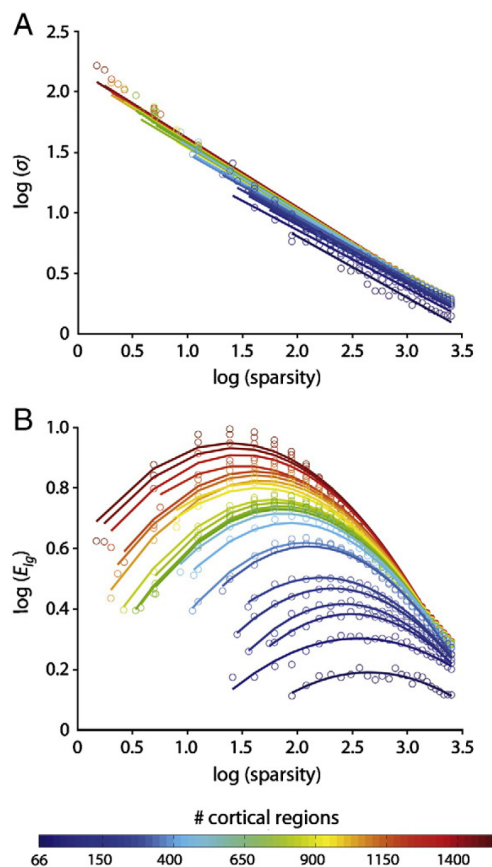


**Fig. 2.** Small-world properties as a function of sparsity for each cortical scale. Warm colors correspond to highly-grained cortical scales whereas cool colors refer to coarser cortical scales. Color-filled circles in each scale establishes the boundary between significant and non-significant sparsities ( $p < 0.05$  FDR-corrected). A. Changes in the  $\sigma$  metric as a function of sparsity for every cortical scale. B. Clustering coefficient (normalized with 100 random networks), this ratio  $C_p/C_{rand}$  shows similar shape as the  $\sigma$  value because local properties are prevalent in small-world networks. C. Variations in the path length ( $L_p$ ) as a function of sparsity for each cortical scale. Note that although most values are close to 1 (following the Watt and Strogatz's criterion), the finer the cortical scale the higher the  $L_p$  for lower sparsities. D. Results obtained with the  $E_{lg}$  metric, an alternative metric to  $\sigma$ , also suggest an increase of small-world properties with finer cortical scales. E. The local efficiency index ( $E_{loc}$ ), as with  $C_p$ , enhances local connectivity in finer cortical scales and sparser networks. F. Note that global efficiency ( $E_{glob}$ ) is slightly decreased in finer cortical scales.

local rather than global topological properties. The quadratic relationship between  $E_{lg}$  and sparsity was statistically confirmed for all cortical scales by using polynomial linear regression analysis (2nd degree) performed over the natural logarithm of these two variables ( $R^2$  ranged from 0.81 to 0.99, and  $p$ -values from  $10^{-28}$  to  $10^{-7}$  after Bonferroni correction; Fig. 3B).

Unlike local properties, global efficiency approximated to the maximum with sparsities above 10 for the majority of cortical scales (Figs. 2C and F). Global efficiency of finer cortical scales deviated from 1 (the maximum) more frequently when compared to coarser cortical scales at sparsities lower than 8. This suggests that global properties of anatomical cortical networks are less comparable with





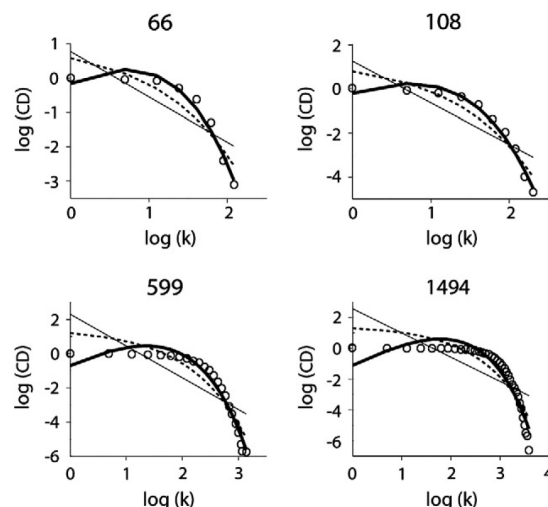
**Fig. 3.** Relationships between small-world properties and sparsity. A.  $\sigma$  shows a linear fit over the sparsity. B.  $E_{ig}$  as a function of sparsity was fitted using a 2nd degree polynomial. Results obtained suggest significant relationships between the two small-world metrics and sparsity.

a random-like network at fine-grained cortical scales (Bassett et al., 2008). The fact that global properties (but not the local ones) impair with finer scales has been recently confirmed by using cerebral diffusion tensor images (Zalesky et al., 2010). This finding together with the elevated computational costs associated with fine-grained cortical scales adds support against using highly parcellated cortical schemes for assessing small-world properties in anatomical cortical networks.

Fig. 4 shows, for different cortical scales, the fitting of these functions over the cumulative degree distribution. In every case the best fitting was provided by the truncated power law, which reduces the number of cortical hubs with a degree greater than the cut-off value ( $k_c$ ).

#### Trade-off between cortical resolution and small-world properties

We tried to determine the best scenario to maximally preserve small-world properties in anatomical cortical networks. To this aim, the nearest distance to the superior-left corner ( $d_c$ ) was computed along the normalized axes with two different small-world metrics ( $\sigma$  and  $E_{ig}$ ). Normalization is required to compare network efficiency across different cortical scales, since both coordinate axes (number of regions and sigma ratios) have different orders of magnitude and units. To determine whether the weighting introduced by the normalization process affected the choice of the cortical scale, axes normalization was performed in a varying range of cortical scales,



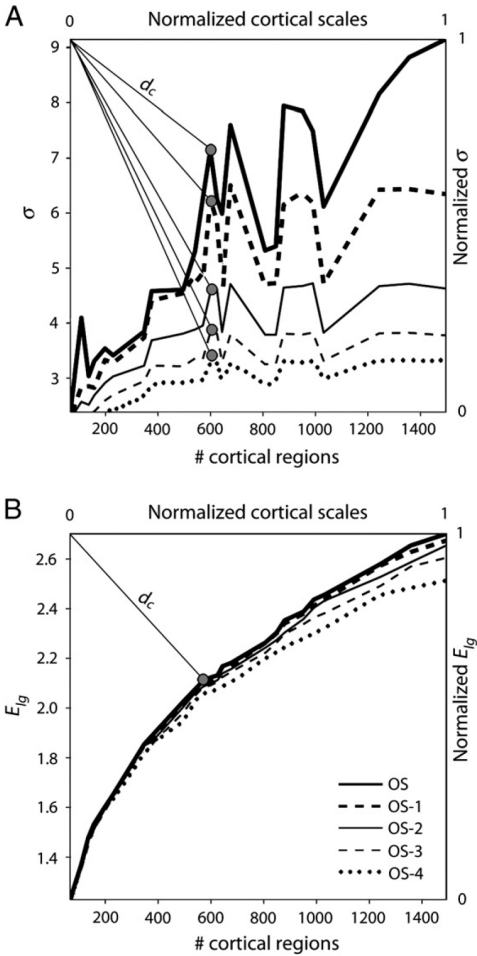
**Fig. 4.** Degree distribution of cortical scales comprising 66, 108, 599, and 1494 regions. Thin solid lines represent the best fit using a scale-free ( $P(k) \sim k^{-\alpha}$ ) distribution, dashed lines refer to the exponential law ( $P(k) \sim e^{-\alpha \cdot k}$ ), and thicker solid lines represent the fit to truncated power law ( $P(k) \sim k^{\alpha-1} \cdot e^{k/k_c}$ ). The best matching was provided by a truncated power law distribution for the four cortical scales, as reported in previous neuroimaging small-world studies (Gong et al., 2009; Liao et al., 2011). CD = cumulative distribution.

which implicitly varies the original weight. Results from this analysis revealed that reducing sequentially the range of regions (min–max) did not affect critically the selected cortical scale (see Table 2). 41 of 45 estimations obtained with the  $\sigma$  metric at the 5 best sparsities suggests that the cortical scale comprising 599 regions represents the best trade-off between small-worldness and resolution of the cortical scale. The selected cortical scale varied slightly for the  $E_{ig}$  metric (ranging from 541 to 599 regions) when computed with the 5 best sparsities. More specifically, it showed a bimodal distribution comprising 39 of 45 estimations (571 and 541 peaked 20 and 19 times, respectively). When results derived from both metrics were combined, cortical scales resulting from the above mentioned trade-off ranged from 541 to 599 regions. No significant differences were found between small-world properties obtained with these cortical scales after Bonferroni correction, either for  $\sigma$  or  $E_{ig}$ . However, small-world properties, at least for  $E_{ig}$ , were significantly higher at the cortical scale of 599 regions when compared with coarser scales ( $p < 0.02$  after Bonferroni correction). In the case of the  $\sigma$  metric, statistical significance was only reached for cortical scales below 198 regions ( $p < 10^{-4}$  after Bonferroni correction). In summary, our results suggest that 540–600 gray-matter regions seems to provide a satisfactory trade-off between small-world properties and the number of cortical regions considered in the scale, at least for the population evaluated in the present study.

We further assessed changes in network efficiency for the five best sparsities obtained for each cortical scale (Fig. 5). Results derived from the  $E_{ig}$  metric (Fig. 5B) were more stable across cortical scales when compared with those obtained with the  $\sigma$  metric (Fig. 5A). This analysis also revealed that differences in network efficiency decreased across cortical scales with larger deviations from the optimal sparsity, suggesting a loss of sensibility to detect topological changes with less favorable sparsities.

#### Measuring network robustness in different anatomical cortical scales

Nodal characteristics and network resilience were also compared between the selected cortical scale (599 regions) and other representative schemes (Desikan–Killiany atlas 66, 108 and 1494 regions) for



**Fig. 5.** Small-world properties as a function of the range of cortical regions for the five best sparsities. The thicker solid line represents the best possible value of  $\sigma$  (A) and  $E_g$  (B) regardless of sparsity. Remaining lines correspond to ranked sparsity values (optimal sparsity (OS), OS-1, OS-2, OS-3 and OS-4). The shortest distance to corner ( $d_c$ ) shows the cortical scale nearest to the left-superior corner in the normalized axis. The  $d_c$  criteria points to 599 cortical regions as the best trade-off between cortical level of small-worldness and the scale resolution in the five cases considered for  $\sigma$ . The best trade-off ranged between 541 and 571 cortical regions determined by  $E_g$  (for the sake of clarity, only  $d_c$  corresponding to the first optimal sparsity was represented).

**Table 3**  
Anatomical location of top hubs in four representative cortical scales.

# Cortical areas	Cortical hubs							
66								
Atlas location	L. Mid. Front. BA 11	L. Parahip. BA 36	L. Cingulat. BA 24	L. Sup. Temp. BA 22				
Degree (Betw.)	8 (2.6)	8 (2.3)	8 (2.2)	8 (2.1)				
108								
Atlas location	R. Cuneus BA 17	L. Mid. Occip. BA 19	L. Mid. Front. BA 11,46	R. Precent. BA 4	L. Cuneus BA 17			
Degree (Betw.)	13 (2.6)	13 (2.5)	13 (2.2) 13 (2)	13 (2.1)	13 (1.9)			
599 (optimal)								
Atlas location	R. Inf. Occipit. BA 18	L. Sup. Front. BA 8	L. Inf. Occipit. BA 19	L. Postcent. BA 2	L. Inf. Front. BA 47	R. Inf. Front. BA 10	L. Sup. Temp. BA 39	
Degree (Betw.)	67 (1.9)	67 (1.9)	67 (1.9)	65 (1.9)	66 (1.9)	65 (1.8)	61 (1.8)	
1494								
Atlas location	R. Postcent. BA 43	R. Mid. Front. BA 10	R. Precun. BA 7	L. Inf. Pariet. BA 40	L. Mid. Front. BA 8,10			
Degree (Betw.)	161(1.9)	153 (1.8)	157 (1.8)	161 (1.7)	162 (1.7)			
		155 (1.8)		157 (1.7)	152 (1.7)			
		153 (1.7)		158 (1.7)				

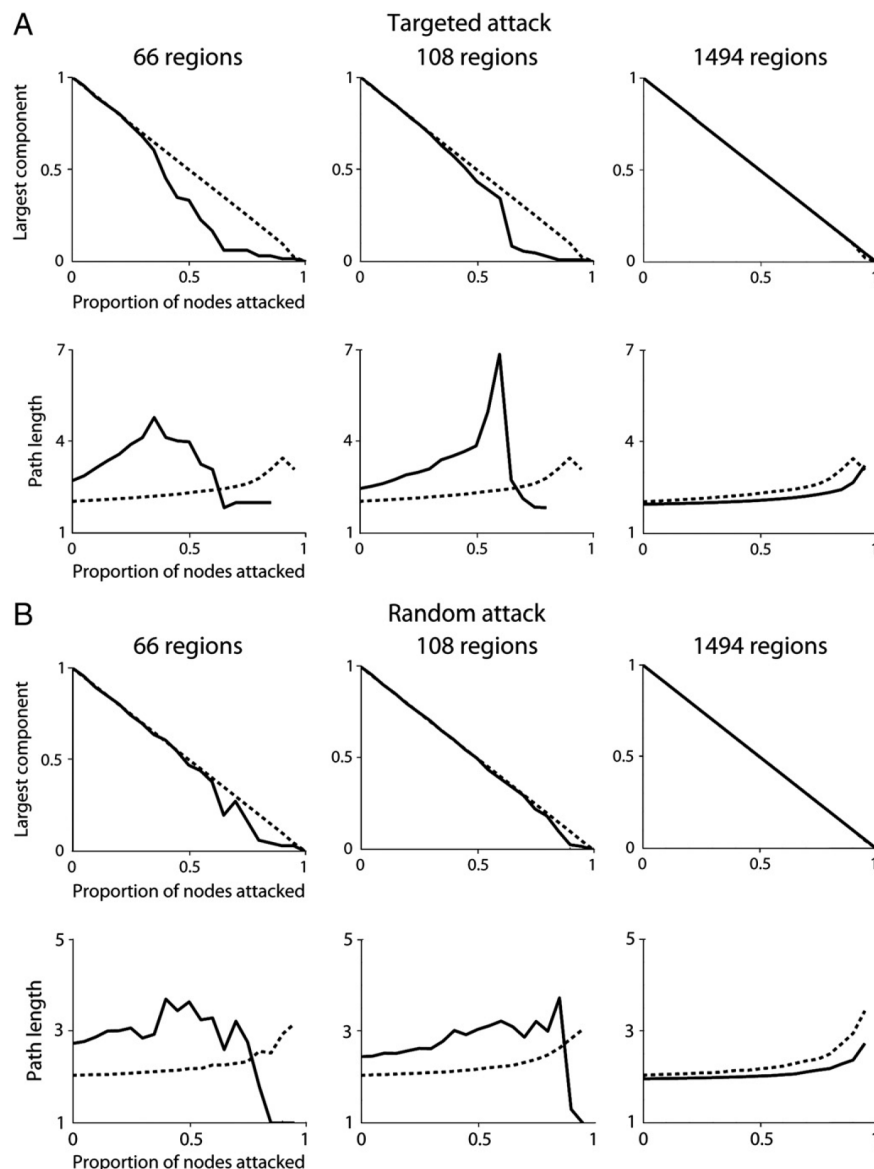
Abbreviations: Betw, betweenness; L, left; R, right; Sup, superior; Mid, middle; Inf, inferior; Front, frontal; Parahippocamp, parahippocampal; Cingulat, cingulated; Temp, temporal; Occipit, occipital; Precent, precentral; Postcent, postcentral; Paracent, paracentral; Precun, precuneus; Pariet, parietal; BA, Brodmann area.

a sparsity of 8% (the lowest sparsity value common to the four selected scales). Table 3 shows the anatomical location of the top 7 hubs whose degree and betweenness were 1.5 standard deviations over the mean. Fig. 6 illustrates the largest connected component (Figs. 6A and B, upper row) and the path length (Figs. 6A and B, bottom row) for each one of these three cortical scales (solid line) compared with that derived from the selected cortical scale providing the best trade-off (dashed line), as a function of the fraction of nodes removed in random and targeted attacks. The latter cortical scale was more resilient to targeted attacks than that derived from either the Desikan–Killiany atlas (66 regions) or the cortical scheme with 108 regions. More specifically, a substantial reduction of the largest component was found after removing 40% of the top hubs in the network derived from the Desikan–Killiany atlas. It was required to eliminate 65% of top hubs to get ~24% reduction of the largest component in the cortical scale comprising 108 regions. Both the selected cortical scale (599 regions) and the finest one included in the present study (1494 regions) showed similar resilience to targeted attacks (Fig. 6A). Only the atlas-based parcellation showed vulnerability to random attacks with the largest component. Targeted attacks further resulted in increased path length before fragmentation of both the atlas-based network and the cortical network comprising 108 regions (Fig. 6B). The path length increased threefold when 60% of nodes were removed from the network of 108 regions, and it increased twofold when targeted attacks were restricted to 35% of nodes in the atlas-based network. It is worth noting the robustness to targeted attack of the selected cortical scale (599 regions) compared with the one derived from the Desikan–Killiany atlas and from the cortical scale of 108 regions. Similar results were obtained when cortical hubs were ranked by betweenness instead of considering their node degree. Resilience to random and targeted attack of the selected cortical scale was similar to that resulting from the finest cortical scale employed in this study (Fig. 6, right column).

Discussion

Graph theory has borrowed the conservation laws formulated by Ramon and Cajal (1909–1911) to shed light on how cortical networks remain highly efficient with a low wiring cost. In agreement with these principles of neuronal organization, large-scale cortical networks have shown a small-world organization characterized by cohesive neighborhoods and short path-lengths between remote regions. Although cortical networks represent the anatomical substrate of most of the cognitive processes in mammals, few studies to date have described the topological organization of human anatomical cortical networks by using neuroimaging techniques (Fan et al., 2010; Gong et al., 2009; He et al., 2007). Recent evidence support





**Fig. 6.** Determining resilience of anatomical cortical networks to random and targeted attack. Solid lines represent the robustness of cortical scales comprising 66, 108 and 1494 regions, and dashed lines correspond to the cortical scale resulting from the best trade-off between small-world properties and cortical resolution (599 regions). Network resilience to random and targeted attack was always computed for a sparsity of 8%. **A.** Network resilience to progressive elimination of top hubs within the cortical network. Plots in the top panel show the size of the largest component. Deviation from the diagonal indicates that the cortical network was segregated into various components. Plots in the bottom panel indicate that although the cortical network maintains a unique component after removing the first nodes, an increase of its average path length is maintained. Differences become more evident when the selected cortical scale was compared with coarser cortical scales. **B.** Resilience of cortical networks after a random elimination of nodes. Both the largest component (top panel) and the path length (bottom panel) suggest that the improvement in robustness observed in finer cortical scales is weaker in random than in targeted attack.

the notion that the topology of anatomical cerebral networks varies considerably as a function of the scale resolution employed (Sanabria-Díaz et al., 2010; Zalesky et al., 2010). The present work adds support to that hypothesis, and it further provides a novel methodological framework to identify cortical scales showing the best trade-off between small-world properties and cortical resolution by using thickness measurements as a measure of anatomical connectivity.

We found that highly grained cortical scales showed enhanced local connectivity (as revealed by the clustering coefficient), local efficiency (showed by the  $E_{loc}$  metric), and small-worldness (provided by  $\sigma$  and  $E_{lg}$  metrics) together with a lower vulnerability to targeted

attacks. In agreement with previous reports (Zalesky et al., 2010), we further found increased path length and decreased global efficiency with finer cortical scales. Contrary to the approach followed by Zalesky et al. (2010), the trade-off between cortical scales and small-world properties were determined with optimal sparsities.

Our results suggest that determining the best trade-off between the resolution of the cortical scale and the level of small-worldness in anatomical cortical networks requires from assessing a broad range of sparsity values (e.g., Supekar et al., 2009). We indeed found that the optimal sparsity not only varied with the cortical scale but also with the small-world metric employed. Contrary to

previous studies that evaluated network topology at sparsities above 12% (Bassett et al., 2008; Liu et al., 2008; Lynall et al., 2010; Sanabria-Díaz et al., 2010), our results highlight the importance of including lower sparsity values in large-scale network analysis. First, because the lowest sparsity at which the network becomes fully connected and the optimal sparsity for the  $\sigma$  metric are identical. And, secondly, because the optimal sparsity for the  $E_{lg}$  metric was below 8% with most of the cortical scales considered in the present study. Taken collectively, our findings add support to previous studies that also reported increased small-world properties with low sparsity values (Bassett et al., 2008; Lv et al., 2010; Zhu et al., in press).

The main goal of this work was to establish a satisfactory trade-off between small-world attributes derived from anatomical cortical networks and the number/size of gray-matter regions included in the cortical scale. Overall, our results suggest that the best topological trade-off can be determined by using a number of gray-matter regions ranging between 540 and 599, which correspond to areas spanning between 250 and 275 mm<sup>2</sup>, respectively. We have further confirmed that our approach is independent of (i) the number of cortical scales included in the analysis; (ii) how far the sparsity deviates from the optimal one; and (iii) the metric employed to describe small-worldness. In addition, the cortical scale selected (599 regions) was more resilient to targeted attacks when compared with coarser cortical scales derived from either the Desikan–Killiany atlas or random criteria (108 cortical regions). In particular, we found that the cortical scale resulting from the trade-off analysis only became fully disconnected when 95% of top-hubs were removed; whereas a targeted attack on 45% and 65% of hubs was enough to disconnect both the Desikan–Killiany and the cortical network comprising 108 regions, respectively. But, most importantly, the cortical scale selected showed similar resilience than the finest one (1494 regions) used in the present study.

Our procedure works well with concave functions (derived from the relationship between  $\sigma$  and the number of cortical regions), but it seems inappropriate when this relationship fits to linear or exponential (convex) functions. An exponential growth of small-world properties with the cortical scale results in similar distance to corner ( $d_c$ ) for both the coarsest and finest scale, which would impede the use of this selection criterion. On the other hand, criteria derived from a linear function would select the average between the coarsest and finest cortical scale as the best one, which might not coincide with the best trade-off between small-world properties and cortical resolution. In addition, both types of functions (linear and exponential) mathematically fail to define an optimal point and therefore they would be highly dependent on the first and last cortical scales employed in the study. In line with our results, Zalesky et al. (2010) showed a similar concave relationship between  $\sigma$  and the number of brain regions by using cerebral tractography, pointing to this behavior as a universal property of anatomical cerebral networks.

In the present study, criteria considered to determine the trade-off between small-world properties and resolution of the cortical scale were based exclusively on topological properties of the underlying anatomical network. However, these criteria might not be adequate in those studies motivated by *a priori* or neurobiological hypotheses. Summarizing, the choice of a specific cortical scale may not apply to all experimental settings. It will strongly depend on the nature of the study (exploratory versus hypothesis-driven) and on the underlying hypothesis (topological versus biological). We speculate that cerebral scenarios maximizing small-world properties should enhance the identification of changes in topological features caused by brain dysfunction or lesions, but this hypothesis needs to be experimentally supported with further research.

Anatomical networks based on brain atlases are primarily modeling integrity of the callosal system connecting both cerebral hemispheres as well as the fascicles connecting the lobes of one hemisphere with each other (fiber length ranging from 30 to 100 mm), but they largely

neglect the U-fiber system that connects cortical gray matter (fiber length ranging from 3 to 30 mm, average length of 15 mm) (Schüz and Braitenberg, 2002). Our approach allows us to model the cortical topology preserving relatively constant the fiber length included in each cortical module. In order to model the neural organization intrinsic to the U-fiber system, we assumed that (i) the upper limit of the axon length is 30 mm, (ii) these fibers approximately follow a rectilinear path, and (iii) cortical regions have a circular shape (as a result of the parcellation procedure used in the present study). Following these conditions, the region size required to characterize the U-fiber system must be smaller than 707 mm<sup>2</sup>, meaning that the cortical scale should contain about 200 gray-matter regions. Therefore, we speculate that the U-fiber system may be responsible for the drastic increase of the local efficiency associated with highly grained cortical scales, including those revealing a superior balance between small-world properties and the resolution of the cortical scale (spanning between 540 and 600 gray-matter regions).

The present study poses some limitations that should be noted: (i) we infer anatomical connectivity from a linear regression model applied to cortical thickness measurements. This approach implicitly assumes anatomical relationships between cortical regions (He et al., 2007) rather than anatomical connections between them. Although the nature of this anatomical correlation is poorly understood, previous studies have found correlations between different cortical descriptors (thickness or volume) and trophic influence between regions (Ferrer et al., 1995), genetic (Thompson et al., 2001) and environmental factors (Mechelli et al., 2005); (ii) topological features of anatomical cortical networks were obtained from the entire population by using regression analysis impeding to draw conclusions from individual subjects (scheme used in fMRI and EEG/MEG studies, see Hayasaka and Laurienti, 2010; Stam et al., 2009). This issue becomes especially problematic in clinical settings; (iii) the choice of the best sparsity neglects the bias introduced by lower connection densities; (iv) significant connections comprising our anatomical cortical networks were obtained from binary graphs. Weighted graphs could have alternatively been used although they seem more appropriate to establish functional connectivity patterns (Guye et al., 2010); (v) topological properties of cortical scales finer than 1494 cortical regions were not explored in this study due to excessively longer computation time; and (vi) criteria to select the cortical scale resulting from the trade-off between small-world properties and cortical resolution were exclusively based on topological considerations instead of on biological organization of the human neocortex. As a consequence, hypothesis-driven studies might not benefit from the choice of a cortical scale since it could enter in conflict with the neurobiological hypothesis under study.

## Conclusions

The present work systematically assesses the impact of the cortical scale on the small-world properties derived from anatomical cortical networks. More importantly, we provided a novel framework to establish an effective trade-off between small-world attributes of anatomical cortical networks and number/size of gray-matter regions. Although we showed that anatomical cortical networks comprised by nodes of 250 mm<sup>2</sup> and sparsities below 8% reveal enhanced manifestations of the small-world architecture, the use of this cortical scale will critically depend on the nature of the study (exploratory versus hypothesis-driven) and on the underlying hypothesis (topological versus biological). Furthermore, if one is mainly interested in modeling the anatomical connectivity governed by the long-range fiber system, coarser scales may be more appropriate to grasp the topology of structural networks. But if the focus of interest is the U-fiber system connecting neuronal populations within the same cortical module, then finer cortical scales should be taken into account.

## Acknowledgments

This study was supported by grants from the Spanish Ministry of Science and Innovation (SAF2008-03300; SAF2011-25463) and the Regional Ministry of Innovation, Science and Enterprise, Junta de Andalucía (P09-CTS-4604) given to JLC.

## Appendix A

Pseudocode of the parcellation algorithm

```

for i = 1,2,...66
  consider i as one atlas region fully uncovered
  while i region is not fully covered
    create a new empty parcel
    add to the new parcel a random seed vertex belonged to
    the uncovered i region
    while the parcel doesn't reach the desired area
      add to the parcel the nearest uncovered vertex
    end while
    if still remain uncovered vertices of the atlas region and
    they are not connected
      undo the new parcel
    else
      establish the new parcel as covered area
    end if
  end while
end for

```

## Appendix B. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at [doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.086](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.086).

## References

- Amaral, L.A., Scala, A., Barthelemy, M., Stanley, H.E., 2000. Classes of small-world networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11149–11152.
- Bassett, D.S., Bullmore, E., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Weinberger, D.R., Meyer-Lindenberg, A., 2008. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J. Neurosci.* 28, 9239–9248.
- Bollabas, B., 1985. *Random Graphs*. Academic Press, London, 447 p.
- Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31, 968–980.
- Douglas, R.J., Martin, K.A., 2004. Neuronal circuits of the neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 419–451.
- Fair, D.A., Cohen, A.L., Power, J.D., Dosenbach, N.U.F., Church, J.A., Miezin, F.M., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2009. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *PLoS Comput. Biol.* 5, e100381.
- Fan, Y., Shi, F., Smith, J.K., Lin, W., Gilmore, J.H., Shen, D., 2010. Brain anatomical networks in early human brain development. *NeuroImage* 54, 1862–1871.
- Ferrer, I., Blanco, R., Carulla, M., Condom, M., Alcantara, S., Olive, M., Planas, A., 1995. Transforming growth factor- $\alpha$  immunoreactivity in the developing adult brain. *Neuroscience* 66, 189–199.
- Freeman, L.C., 1977. Set of measures of centrality based on betweenness. *Sociometry* 40, 35–41.
- Friedman, J., Hastie, T., Tibshirani, R., 2008. *High-dimensional problems:  $p \gg N$ . The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction*. Springer, New York, pp. 697–754.
- Gong, G., He, Y., Concha, L., Lebel, C., Gross, D.W., Evans, A.C., Beaulieu, C., 2009. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography. *Cereb. Cortex* 19, 524–536.
- Guye, M., Bettus, G., Bartolomei, F., Cozzone, P.J., 2010. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *MAGMA* 23, 409–421.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O., 2008. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 6, e159.
- Hastie, T., Tibshirani, R., Friedman, J., 2001. *The elements of statistical learning*. Springer, New York, 552 p.
- Hayasaka, S., Laurienti, P.J., 2010. Comparison of characteristics between region- and voxel-based network analyses in resting-state fMRI data. *NeuroImage* 50, 499–508.
- He, Y., Dagher, A., Chen, Z., Charil, A., Zijdenbos, A., Worsley, K., Evans, A., 2009. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 132, 3366–3379.
- He, Y., Chen, Z.J., Evans, A.C., 2008. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 28, 4756–4766.
- He, Y., Chen, Z.J., Evans, A.C., 2007. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb. Cortex* 17, 2407–2419.
- Huang, S., Li, J., Sun, L., Ye, J., Fleisher, A., Wu, T., Chen, K., Reiman, E., Initiative, Alzheimer's Disease Neurolmaging, 2010. Learning brain connectivity of Alzheimers disease by sparse inverse covariance estimation. *NeuroImage* 50, 935–949.
- Krubitzer, L., 2007. The magnificent compromise: cortical field evolution in mammals. *Neuron* 56, 201–208.
- Latora, V., Marchiori, M., 2001. Efficient behaviour of small-world networks. *Phys. Rev. Lett.* 87, 198701.
- Lee, H., Lee, D.S., Kang, H., Kim, B.N., Chung, M.K., 2011. Sparse brain network using penalized linear regression. *Proc. SPIE Med. Image* 1–4.
- Liao, W., Ding, J., Marinazzo, D., Xu, Q., Wang, Z., Yuan, C., Zhang, Z., Lu, G., Chen, H., 2011. Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI. *NeuroImage* 54, 2683–2694.
- Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., Yu, C., Liu, H., Liu, Z., Jiang, T., 2008. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 131, 945–961.
- lv, B., Li, J., He, H., Li, M., Zhao, M., Ai, L., Yan, F., Xian, J., Wang, Z., 2010. Gender consistency and difference in healthy adults revealed by cortical thickness. *NeuroImage* 53, 373–382.
- Lynall, M.E., Bassett, D.S., Kerwin, R., McKenna, P.J., Kitzbichler, M., Muller, U., Bullmore, E., 2010. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J. Neurosci.* 30, 9477–9487.
- Manly, D.F.J., 1998. *Randomization, bootstrap and Monte Carlo methods in biology*. Chapman & Hall, London, 480 p.
- Mantegna, R.N., Stanley, H.E., 2000. *An Introduction to Econophysics: Correlations and Complexity in Finance*. Cambridge University Press, Cambridge, MA, 164 pp.
- Maslov, S., Sneppen, K., 2002. Specificity and stability in topology of protein networks. *Science* 296, 910–913.
- Mechelli, A., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Price, C.J., 2005. Structural covariance in the human cortex. *J. Neurosci.* 25, 8303–8310.
- Newman, M.E.J., 2003. The structure and function of complex networks. *SIAM Rev. Soc. Ind. Appl. Math.* 45, 167–256.
- Oppen-Rhein, R., Strimmer, K., 2007. Accurate ranking of differentially expressed genes by a distribution-free shrinkage approach. *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 6, 9.
- Peng, J., Wang, P., Zhou, N., Zhu, J., 2009. Partial correlation estimation by joint sparse regression models. *J. Am. Stat. Assoc.* 104, 735–746.
- Ramon y Cajal, S., 1909–1911. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Maloine, Paris.
- Rubinov, M., Sporns, O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage* 52, 1059–1069.
- Sanabria-Diaz, G., Melie-Garcia, L., Iturría-Medina, Y., Aleman-Gomez, Y., Hernandez-Gonzalez, G., Valdés-Urrutia, L., Galán, L., Valdes-Sosa, P., 2010. Surface area and cortical thickness descriptors reveal different attributes of the structural human brain networks. *NeuroImage* 50, 1497–1510.
- Schäfer, J., Strimmer, K., 2005. A shrinkage approach to large-scale covariance matrix estimation and implications for functional genomics. *Stat. Appl. Genet. Mol. Biol.* 4, 32.
- Schüz, A., Braitenberg, V., 2002. The human cortical white matter: quantitative aspects of cortico-cortical long-range connectivity. In: Schüz, A., Miller, R. (Eds.), *Cortical Areas: Unity and Diversity*. CRC Press, London, pp. 377–385.
- Shu, N., Liu, Y., Li, J., Li, Y., Yu, C., Jiang, T., 2009. Altered anatomical network in early blindness revealed by diffusion tensor tractography. *PLoS One* 4, e7228.
- Stam, C.J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B.F., Manshanden, I., van Cappellen van Walsum, A.M., Montez, T., Verbunt, J.P., de Munck, J.C., van Dijk, B.W., Berendse, H.W., Scheltens, P., 2009. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 132, 213–224.
- Supekar, K., Musen, M., Menon, V., 2009. Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biol.* 7, e1000157.
- Thompson, P.M., Cannon, T.D., Narr, K.L., van Erp, T., Poutanen, V.P., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Standertskjöld-Nordenstam, C.G., Kaprio, J., Khaledy, M., Dail, R., Zoumalan, C.I., Toga, A.W., 2001. Genetic influences on brain structure. *Nat. Neurosci.* 4, 1253–1258.
- Tian, L., Wang, J., Yan, C., He, Y., 2010. Hemisphere- and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. *NeuroImage* 54, 191–202.
- Travers, J., Milgram, S., 1969. An experimental study of the small world problem. *Sociometry* 32, 425–443.
- Wang, J., Wang, L., Zang, Y., Yang, H., Tang, H., Gong, Q., Chen, Z., Zhu, C., He, Y., 2009. Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1511–1523.
- Watts, D.J., Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393, 440–442.
- Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I.H., Cocchi, L., Yucel, M., Pantelis, C., Bullmore, E.T., 2010. Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *NeuroImage* 50, 970–983.
- Zhu, W., Wen, W., He, Y., Xia, A., Anstey, K.J., Sachdev, P., in press. Changing topological patterns in normal aging using large-scale structural networks. *Neurobiol. Aging*.









# Predictors of Coupling Between Structural and Functional Cortical Networks in Normal Aging

Rafael Romero-Garcia, Mercedes Atienza, and Jose L. Cantero\*

*Laboratory of Functional Neuroscience, Spanish Network of Excellence for Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), University Pablo de Olavide, Seville, Spain*

**Abstract:** Understanding how the mammalian neocortex creates cognition largely depends on knowledge about large-scale cortical organization. Accumulated evidence has illuminated cortical substrates of cognition across the lifespan, but how topological properties of cortical networks support structure-function relationships in normal aging remains an open question. Here we investigate the role of connections (i.e., short/long and direct/indirect) and node properties (i.e., centrality and modularity) in predicting functional-structural connectivity coupling in healthy elderly subjects. Connectivity networks were derived from correlations of cortical thickness and cortical glucose consumption in resting state. Local-direct connections (i.e., nodes separated by less than 30 mm) and node modularity (i.e., a set of nodes highly interconnected within a topological community and sparsely interconnected with nodes from other modules) in the functional network were identified as the main determinants of coupling between cortical networks, suggesting that the structural network in aging is mainly constrained by functional topological properties involved in the segregation of information, likely due to aging-related deficits in functional integration. This hypothesis is supported by an enhanced connectivity between cortical regions of different resting-state networks involved in sensorimotor and memory functions in detrimental to associations between fronto-parietal regions supporting executive processes. Taken collectively, these findings open new avenues to identify aging-related failures in the anatomic-functional organization of the neocortical mantle, and might contribute to early detection of prevalent neurodegenerative conditions occurring in the late life. *Hum Brain Mapp* 00:000–000, 2013. © 2013 Wiley Periodicals, Inc.

**Key words:** large-scale cortical networks; structural connectivity; functional connectivity; functional-structural coupling; aging; cortical thickness; FDG-PET

## INTRODUCTION

A central goal in systems neuroscience is to unveil how cognitive abilities result from dynamic interactions in large-scale cortical networks, and to further identify how development, aging and brain diseases contribute to

reshaping this complex organization. The notion that structural networks represent the physical substrate of functional connectivity patterns in the human brain has received considerable attention over the last few years [Cohen et al., 2008; Greicius et al., 2009; Koch et al., 2002; Van den Heuvel et al., 2009]. This relationship is reinforced with cerebral

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Contract grant sponsor: Spanish Ministry of Economy and Competitiveness; Contract grant number: SAF2011-25463 (to J.L.C.) and PSI2011-24922 (to M.A.); Contract grant sponsor: Regional Ministry of Innovation, Science and Enterprise, Junta de Andalucía; Contract grant number: P09-CTS-4604 (to J.L.C.); Contract grant sponsor: CIBERNED; Contract grant number: CB06/05/1111

\*Correspondence to: Jose L. Cantero, Laboratory of Functional Neuroscience, University Pablo de Olavide, Ctra. de Utrera Km 1, 41013—Seville, Spain. E-mail: jlcanlor@upo.es

Received for publication 3 March 2013; Revised 22 May 2013; Accepted 17 June 2013.

DOI 10.1002/hbm.22362

Published online 00 Month 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

maturation [Hagmann et al., 2010], suggesting that associations between structural and functional connectivity (in the next, functional-structural coupling or F-S coupling) play a role in creating patterns of neural synchronization in the human brain.

The assumption that cortical structure and functional dynamics are intrinsically related has been supported by experiments showing a good correspondence between structural and functional hubs (i.e., cortical nodes massively connected to other nodes) at multiple temporal scales [Honey et al., 2007]. But the strength, persistence, and spatial distribution of functional connectivity patterns are not only constrained by node attributes but also by connection features. In this line, Honey et al. [2009] showed that direct structural links based on diffusion tensor image (DTI) tractography were excellent predictors of the resting-state functional connectivity network. However, this study also revealed that indirect structural connections (i.e., pairs of nodes not directly connected to one another) also contributed moderately to functional connectivity patterns [Honey et al., 2009].

Accumulated evidence has strengthened the idea that intrinsic features of nodes and node connectivity constraint topological organization of functional networks, but it remains unknown whether such influence depends on the connection distance. This aspect becomes especially relevant in aging since both structural and functional hubs overlap heteromodal association areas in prefrontal and posterior parietal cortices [Honey et al., 2007], the late-maturing cortical territories most vulnerable to aging-related loss of structural integrity [McGinnis et al., 2011]. In fact, these cortical regions not only exhibit greater shrinkage [e.g., Raz et al., 2005], thinning [e.g., Fjell et al., 2009] and white-matter atrophy [e.g., Jeon et al., 2012] with aging, but they are also involved in cognitive capacities affected by aging like attention, executive function, and cognitive control [e.g., Gazzaley and D'Esposito, 2007]. In this line, evidence has shown that older brains benefit from larger areas of activation in the prefrontal and posterior cingulate cortices, likely revealing neural compensatory mechanisms [Batouli et al., 2009].

As these cortical regions are not monosynaptically connected, one would expect less similarity between structural and functional networks (i.e., less F-S coupling) when considering cortical nodes linked through long-distance connections. Here we systematically tested this hypothesis by examining to what extent morphometric (cortical thickness) and functional (cortical glucose consumption) correlations between cortical regions (nodes) separated by either short ( $\leq 30$  mm, local connections) or long distances ( $> 30$  mm, global connections) govern the relationship between structural and functional connectivity networks in normal aging. We hypothesize that highly interconnected nodes communicated through short connections (i.e., local hubs) like those corresponding to sensory/motor and unimodal association areas, which are less affected by

aging [McGinnis et al., 2011], should predict better F-S coupling than those highly interconnected nodes overlapping cortical heteromodal association areas whose communication relies on distant connections (i.e., global hubs).

Functional and structural cerebral connectivity graphs have been commonly derived from functional magnetic resonance imaging (fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI) tractography, respectively [e.g., Honey et al., 2009; Supekar et al., 2010; Van den Heuvel et al., 2009]. The ability of DTI-based techniques to successfully estimate cerebral anatomical connections critically depends on both fiber length and the underlying anatomical complexity. Whereas long anatomical pathways connecting distant cortical territories can be reliably determined with conventional DTI tractography [Oishi et al., 2008], short association fibers (also referred to as *U-fibers*) connecting adjacent gyri and mediating communication between association areas are hardly detectable with this technique [Oishi et al., 2011]. Therefore, considering association fibers derived from DTI-based models in cortical network analysis might lead to oversimplification of reality [Oishi et al., 2011]. Alternatively, topological properties of cortical networks based on thickness measurements have recently provided novel insights into the organizational principles of the human brain [Bassett et al., 2008; Chen et al., 2008; He et al., 2007; Lv et al., 2010]. Although the biological substrate of correlated cortical thickness is still poorly understood [Chen et al., 2011], connectivity patterns derived from thickness correlations have shown to be relatively consistent with those derived from DTI [Lerch et al., 2006]. Furthermore, physiological mechanisms underlying blood oxygenation level-dependent (BOLD) responses are markedly different from those responsible for cerebral glucose consumption, likely revealing different aspects of functional cortical networks (see SM1 in Supporting Information for physiological differences between cerebral BOLD responses and FDG-PET).

By using MRI-cortical thickness and FDG-PET cortical maps of glucose consumption, we further investigated whether F-S coupling was similarly predicted by structural and functional connections in healthy elderly subjects. This prediction was supported not only by the high correspondence between the two-modality networks found in previous studies [Honey et al., 2007; Van den Heuvel et al., 2008], but also by previous evidence showing that function can be inferred from structure [Honey et al., 2009] and vice versa [Greicius et al., 2009]. To this aim, we considered all nodes integrated within the cortical network, those nodes showing either high degree/betweenness centrality (i.e., hubs), and nodes relevant within modules, a network characteristic related to segregation of information [Schwarz et al., 2008]. As effects of aging are more noticeable on network integration (i.e., centrality measures) than on network segregation (i.e., modularity) [Chen et al., 2011], topological properties supporting segregation should significantly enhance prediction of F-S coupling in normal aging.



## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

**MATERIALS AND METHODS****Subjects**

Thirty cognitively intact elderly volunteers ( $66.4 \pm 5.1$  years [mean  $\pm$  standard deviation], 17 females; Mini Mental State Examination:  $28.4 \pm 0.2$ ) were enrolled in the study. This experiment received Institutional ethics approval by the Ethical Committee for Human Research at the University Pablo de Olavide, and written informed consent was obtained from each participant.

Inclusion criteria were (i) no subjective memory complaints or objective memory impairment corroborated by neuropsychological assessment, (ii) Global Clinical Dementia Rating (CDR) score of 0 (no dementia), and (iii) normal independent function judged clinically and by means of a standardized scale for the activities of daily living (IDDD). None of them reported a history of neurological, psychiatric disorders and/or major medical illness.

**MRI Acquisition**

Structural MRI was performed on a whole-body Philips Intera 1.5T MRI scanner (Philips, The Netherlands) equipped with an 8-channel head coil. Two concomitant high-resolution MP-RAGE (magnetization-prepared rapid gradient echo) T1-weighted cerebral scans were obtained from each participant. The two cerebral images were further averaged after motion correction to enhance the signal-to-noise ratio. Acquisition parameters were empirically optimized for grey/white matter contrast (repetition time = 2,300 ms, echo-time = 4 ms, flip angle =  $8^\circ$ , matrix dimensions  $256 \times 192$ , 184 contiguous sagittal 1.2 mm thick slices, time per acquisition = 5.4 min).

**FDG-PET Acquisition and Preprocessing**

FDG-PET cerebral images were acquired on a whole-body PET-TAC Siemens Biograph 16 HiREZ scanner (Siemens Medical Systems, Germany) with in-plane and axial resolution of 4.2 and 4.5 mm full-width at half maximum (FWHM), respectively. Subjects fasted for at least 8 h before PET examination. Intravenous lines were placed 10 to 15 min before tracer injection of a mean dose of 370 MBq of 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG). Participants stayed in a dimly lighted room with their eyes closed to minimize external stimuli during the FDG uptake period. PET scans lasted approximately 30 min after the FDG injection. A transmission scan was used for attenuation correction, and cerebral FDG-PET scans were reconstructed with  $2.6 \times 2.6 \times 2$  mm voxel resolution by using standard two-dimensional back projection filters. We applied partial volume correction (PVC) to cerebral FDG-PET images with the algorithm implemented in the PMOD software v3.17 (available at: <http://www.pmod.com>) [Gioacchini et al., 2004]:

$$C_{gm} = (C - C_{wm} * S_{wm}) / S_{gm}$$

where  $C_{gm}$  refers to the corrected glucose consumption in each gray matter (GM) voxel after PVC,  $C$  denotes the uncorrected activity,  $C_{wm}$  is the estimated white matter (WM) activity (assumed to be homogeneous),  $S_{wm}$  is the smoothed WM mask, and  $S_{gm}$  corresponds to the smoothed GM mask.

Cerebral MRI scans were registered to the Talairach stereotaxic space and then co-registered to FDG-PET brain images. The co-registration algorithm implemented in PMOD applies rigid transformations (rotations and translations) to maximize mutual information between anatomical and functional brain features, thus enhancing spatial localization of cerebral glucose consumption. The analysis pipeline for estimating values of glucose consumption from cerebral FDG-PET images is illustrated in Figure 1A (right panel).

**Cortical Surface Reconstruction and Cortical Thickness Estimation**

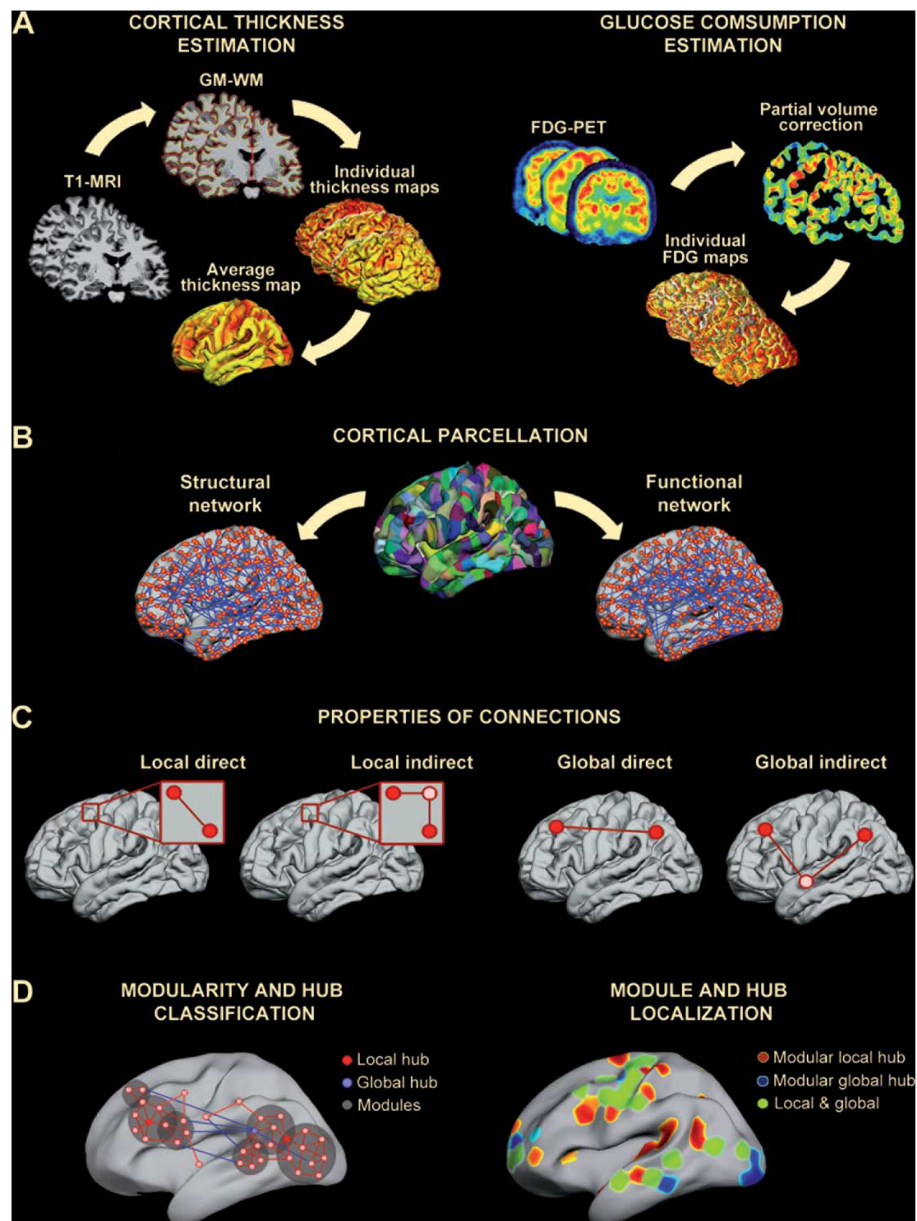
Both cortical surface reconstruction and cortical thickness estimation were performed with Freesurfer v5.1 (available at: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) following standardized analysis protocols. Pial/white matter boundaries were enhanced by manual editing, thus increasing the reliability of cortical thickness measures. The cortical thickness analysis pipeline is illustrated in Figure 1A (left panel). Further details about cortical thickness estimations can be found in the Supporting Information (SM2).

**Building Structural and Functional Cortical Networks****Cortical parcellation**

Different cerebral scales lead to brain networks with different levels of small-world organization [Romero-Garcia et al., 2012; Sanabria-Diaz et al., 2010; Van Wijk et al., 2010]. We employed here a cortical scheme comprised of 599 regions (each region with a surface area of  $250 \text{ mm}^2$ ) obtained with a backtracking algorithm. This cortical scheme has provided the best trade-off between small-world attributes of thickness-based cortical networks and the number of cortical regions embedded in the scale; it has shown more resilience to targeted attacks than an atlas-based scheme [Desikan-Killiany atlas, 66 regions; Desikan-Killiany et al., 2006]; and its network resilience was comparable to that derived from a highly grained cortical scale (1,494 regions) [Romero-Garcia et al., 2012]. Figure 1B illustrates the cortical scheme used in the present study.

**Structural and functional connectivity matrices**

Morphometric-based correlations have been commonly used to establish connectivity patterns in structural



**Figure 1.**  
Continued

network derived from neuroimaging datasets [Bassett et al., 2008; Chen et al., 2008; Fan et al., 2011; He et al., 2007; Lv et al., 2010; Sanabria-Díaz et al., 2010]. In this study, structural and functional cortical networks were

built from partial correlations of interregional cortical thickness and cortical glucose consumption values, respectively (a schematic representation of this procedure is displayed in Fig. 1B). Effects of age, gender, age-gender

## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

interaction, mean overall cortical thickness, and mean overall FDG consumption were removed by applying a linear regression analysis across cortical regions.

Cortical networks are typically inferred from neuroimaging datasets with fewer subjects than cortical regions [e.g., Fan et al., 2011; Hänggi et al., 2011]. This experimental setting, known as the “small  $n$ , large  $p$ ” problem, leads to both inaccurate estimations of the regression coefficients and overfitted models that result in inflated mean square errors during model validation [Peng et al., 2009]. To counteract this drawback, we applied a regularization method based on the Ledoit-Wolf lemma that shrinks the covariance estimates [Ogden-Rhein et al., 2007]. This method results in a more accurate, well-conditioned and positive-definite covariance matrix [Schäfer and Strimmer, 2005]. Corrected covariance is hence invertible and the partial correlation can be computed as:

$$r_{ij} = -S_{ij}^{-1} / \sqrt{S_{ii}^{-1} \times S_{jj}^{-1}}$$

where  $r_{ij}$  is the partial correlation between region  $i$  and region  $j$ , and  $S_{ij}^{-1}$  represents the  $\{i,j\}$ th element of the inverted covariance matrix  $S^{-1}$ . Partial correlations computed from all possible pairs  $\{i,j\}$  of cortical regions result in a matrix of  $p$  rows by  $p$  columns (where  $p$  is the number of regions) containing the strength of the relationships (i.e., connection weight) among cortical regions included in the parcellation scheme.

### Adjacency matrices and sparsity

The partial correlation matrix was restricted to positive values in each cortical network and further binarized using a wide range of sparsities (from 1 to 20%). Sparsities above 20% were disregarded because they result in random graphs [Bassett et al., 2008; Fan et al., 2011; Romero-Garcia et al., 2012]. This approach, although largely used for the estimation of morphometric connectivity [He et al., 2009; Tijms et al., 2012; Wu et al., 2012], neglects the role of anti-correlated nodes (negative correlations) on network organization [Blumenfeld et al., 2004]. Accordingly, cortical networks were also built taking into account absolute

values of both negative and positive partial correlations [Bernhardt et al., 2011; He et al., 2008].

### Determining small-world properties in structural and functional cortical networks

Small-world networks are characterized by a high density of local connections together with a scarce number of links between distant regions. This topological organization results in highly efficient networks with a relatively low wiring cost and optimal adaptability to a broad range of circumstances [Travers and Milgram, 1969]. Local connectivity was computed with the clustering coefficient ( $C_p$ ) introduced by Soffer and Vazquez [2005]. This coefficient removes the correlation of the node degree present in the original  $C_p$  metric [Watts and Strogatz, 1998]:

$$C_p = \frac{\sum_i t_i}{\sum_i \Omega_i}$$

where  $t_i$  is the number of connections among neighbours of the  $i$  node, and  $\Omega_i$  represents the maximum possible number of connections between neighbours if  $i$  is limited by each neighbour degree.  $\Omega_i$  is defined as:

$$\Omega_i = \left\lfloor \frac{1}{2} \sum_{\text{neighbours}} [\min(k_i, k_j) - 1] \right\rfloor$$

where  $k_i$  is the degree of the  $i$  node, and  $k_j$  is the degree of each neighbour of  $i$  [Soffer and Vazquez, 2005].

The global connectivity of the cortical network was determined with the path length metric ( $L_p$ ).  $L_p$  denotes the average number of connections for the shortest path between every pair of regions [Watts and Strogatz, 1998]:

$$L_p = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i \neq j} d_{ij}$$

where  $n$  is the number of regions and  $d_{ij}$  denotes the length of the shortest path between regions  $i$  and  $j$ . Shorter path lengths are associated with enhanced network

Figure 1.

Analysis pipeline followed in this study. **A.** Cortical thickness estimation (left panel). T1-MR images were segmented with Freesurfer to obtain individual cortical thickness maps that were further averaged to establish the cortical parcellation scheme. Cortical glucose consumption estimation (right panel). Partial volume effects were corrected on individual FDG-PET cerebral images to obtain glucose consumption maps. **B.** Cortical parcellation. By applying a backtracking algorithm [Romero-Garcia et al., 2012], the cortical surface was divided into 599 regions (with a surface area of 250 mm<sup>2</sup> each). Structural and functional cortical networks were based on thickness and glucose consumption, respectively, and adjacency matrices were obtained

from this cortical scheme. **C.** Properties of connections. We calculated separately the influence of different structural connections (local direct, local indirect, global direct, and global indirect) on F-S coupling for all network nodes, hubs (based on node degree and betweenness), and cortical regions grouped into modules. **D.** Left panel. Schematic representation of different types of hubs (local and global) and network modules (classification criteria are detailed in Materials and Methods). Right panel. Example of regional distribution of modular hubs in cortical networks. The color scale represents the proportion of sparsities for one specific region that reached the hub criterion.



capabilities to integrate information [Watts and Strogatz, 1998]. Small-world properties are strongly influenced by intrinsic features of the network, such as the number of nodes, the number of connections, and the degree distribution. To counteract these effects, 100 random networks were built by using a random rewiring process [Maslov and Sneppen, 2002]. Thus,  $C_p$  and  $L_p$  of the cortical network were compared with the same metrics estimated in these 100 random networks. This resulted in a normalized clustering coefficient  $\gamma_g = C_p/C_{rand} \gg 1$  and a normalized path length  $\lambda_g = L_p/L_{rand} \approx 1$ . The small-worldness of a network combines both local and global properties in a unique descriptor ( $\sigma$ ) that is defined as the ratio between the normalized clustering coefficient and the normalized path length ( $\sigma = \gamma_g/\lambda_g$ ). The above small-world properties were computed for cortical networks derived from both positive partial correlations and from absolute values of positive and negative partial correlations.

### Estimation of F-S Coupling for Different Network Attributes

Pearson's correlation coefficient was employed to determine F-S coupling [Hagmann et al., 2010; Honey et al., 2009; Skudlarski et al., 2010; Van den Heuvel et al., 2009; Zhang et al., 2011]. Levels of F-S coupling were obtained from correlations between the partial correlation matrix of cortical thickness (structural connectivity) and the partial correlation matrix of cortical glucose consumption (functional connectivity). F-S coupling was separately assessed for different types of connections (direct vs. indirect) and spatial scales (local vs. global). For direct coupling, correlations were constrained to those cortical regions considered as connected in the adjacency matrix. Coupling for indirect connections was computed considering the connectivity strength between pairs of regions resulting from the sum of all multiplicatively structural paths [Honey et al., 2009]:

$$\text{indirect CS}_{ij} = \sum_{\substack{i \neq k \\ j \neq k}} r_{ik} \cdot r_{kj}$$

where indirect  $\text{CS}_{ij}$  represents the strength of the indirect connection between regions  $i$  and  $j$ ,  $k$  refers to each region directly connected to regions  $i$  and  $j$ ,  $r_{ik}$  is the partial correlation between regions  $i$  and  $k$ , and  $r_{kj}$  denotes the partial correlation between regions  $k$  and  $j$ .

We regressed out the Euclidean distance from both direct and indirect connections [Honey et al., 2009]. Residuals resulting from regressing the functional correlations on distance were considered at examining levels of F-S coupling. The Euclidean distance between centroids of two nodes was calculated by using the mean Talairach coordinates of voxels comprising each node [Honey et al., 2009]. Interhemispheric distances were computed assuming anatomical connections through callosal fibers:

$$\text{InterDist}(x, y) = \|x - \text{CC}\|^2 + \|y - \text{CC}\|^2$$

where  $\text{InterDist}(x, y)$  refers to the interhemispheric distance between a region located in the  $x$  coordinate of the left hemisphere and another region located in the  $y$  coordinate of the right hemisphere, whereas CC corresponds to coordinates of the centroid of the corpus callosum.

### Estimation of Node Centrality and Modularity in Structural and Functional Networks

Centrality reveals the importance of a node within the network [Langer et al., 2012]. This network property can be measured with different metrics, each one describing different aspects of hubs. One possibility is to use the node degree ( $D_i$ ) that considers the total number of connections for each region. By using this metric, hubs were classified into four categories (Fig. 1C). Local direct hubs were defined as cortical regions with a node degree above the mean plus the standard deviation within 30 mm of a neighborhood area. Global direct hubs were similarly defined for connections longer than 30 mm. Hubs supported by indirect connections were assigned to regions with the highest number of nodes not directly connected, but with at least one two-edge path connecting them. These nodes were considered local if the sum of the shortest paths of two connections below 30 mm was above the mean plus the standard deviation, whereas nodes were classified as global if connections were greater than 30 mm. We next computed the probability of each type of hub as the number of sparsities in which one specific node reached the hub condition (the mean plus the standard deviation) divided by the total number of sparsities (Fig. 1D, left panel).

Hubs based on node degree neglect those nodes acting as relevant relay stations within the cortical network [Zhang et al., 2011], aspect taken into account by the betweenness centrality. The betweenness of a node  $i$  is defined as the number of shortest paths between any two nodes that run through node  $i$  [Freeman, 1977]. Given that this centrality measure does not allow classifying hubs according to direct/indirect connections, we computed the betweenness centrality for local and global nodes separately, and next, estimated the F-S coupling (see section below) for those nodes with betweenness above the mean plus one standard deviation and whose connections were either direct or indirect.

To determine cortical nodes organized into modules, we applied the hierarchical clustering criterion defined by Ferrarini et al. [2009]. This procedure groups nodes on a dendrogram by using the cluster coefficient criterion of Soffer and Vazquez [2005] as a function of distance. Distance between two nodes was defined as:

$$d_{A,B} = 1 - \text{clus}(A, B)$$

where  $\text{clus}(A, B)$  refers to the  $C_p$  for a pair of nodes ( $A$  and  $B$ ) computed as the  $C_p$  of an auxiliary node  $H$  supposedly connected to  $A$  and  $B$  and to all their direct neighbors. The

## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

larger the number of connections between  $A$  and  $B$ , the higher the probability of being included within the same module by the hierarchical clustering procedure [Ferrarini et al., 2009]. This definition of modularity takes into account overlapping and inclusive relationships among modules, and has proved to be more specific than other approaches in discriminating different cluster topologies in brain networks [Ferrarini et al., 2009]. Those nodes with a large amount of shared connections (grouped by the hierarchical dendrogram on the basis of its high  $clus(A,B)$ ) were considered as modular in the current study, and their connections to other nodes were next used to determine levels of F-S coupling. Since this definition of modularity does not provide information about local and global network properties, we further quantified how many local and global hubs (determined with the node degree) overlapped modular nodes above 40% of sparsities (Fig. 1D, right panel).

#### Estimation of F-S Coupling for Different Connection Properties

F-S coupling based on direct and indirect connections was computed among nodes separated by Euclidean distances below (local) or above 30 mm (global), considering all nodes comprising the cortical network, nodes with either high degree or betweenness centrality (hubs), and nodes with high modularity. This analysis was performed over a broad sparsity range (from the first one at which the network is fully connected up to 20%). Significance of F-S coupling was determined by applying nonparametric permutation tests ( $p < 0.05$ ). Firstly, correlations were computed for every randomization ( $n = 10,000$ ) of either structural or functional connections, and next the 95th quantile of the resulting distribution was used as a statistical threshold to retain or reject the null hypothesis of no significant relationship between functional and structural connectivity networks.

To compare results derived from different node attributes (all nodes, node degree, betweenness, and modularity) for each type of connectivity variant (local direct, local indirect, global direct, global indirect), we applied a bootstrapping method that kept constant the number of  $r$ -values used to compute the F-S coupling across node attributes and sparsities. F-S coupling was computed in 10,000 equal-size subsets of  $r$ -values randomly selected for each node attribute and sparsity. Next, differences between pairs of node attributes were evaluated with  $t$ -tests for independent samples across sparsities. Finally, permutation testing was used to establish the statistical significance of these differences. In particular, F-S coupling values were permuted 10,000 times between condition pairs (all nodes vs. the two measures of centrality, all nodes vs. modules, modules vs. the two measures of centrality, and node degree vs. betweenness). For every condition pair and permutation, we computed the  $t$  statistic for each sparsity level and selected the highest value. The 95th quantile of this randomized distribution of maximum

$t$  statistics was used as a critical value to retain or reject the null hypothesis of no differences between node attributes. This procedure controls the family-wise error (FWE) rate for all levels of sparsity jointly [Maris, 2004].

## RESULTS

### Topological Properties of Structural and Functional Cortical Networks

Small-worldness built on the only basis of positive values of partial correlations were slightly different for structural and functional networks (Fig. 2). Overall,  $\sigma$  values were greater in structural than in functional networks (Fig. 2, left panel; mean  $\sigma = 1.59$  and  $1.55$ , respectively). Both cortical networks showed a similar capability to integrate information (Fig. 2, right panel; mean  $\lambda_g = 1.02$  and  $1.01$ , respectively), but structural networks exhibited an enhanced capability to segregate information compared to functional networks (Fig. 2, middle panel; mean  $\gamma_g = 1.45$  and  $1.39$ , respectively). A similar trend, but with decreased small-world properties, was observed when cortical networks were built with absolute values of positive and negative partial correlations (see Supporting Information Fig. SM1).

### Anatomical Location of Hubs and Modules in Structural and Functional Cortical Networks

Supporting Information Figures SM2 and SM3 show the topographic distribution of local and global hubs (based on node degree), respectively, supported by direct and indirect interactions for both structural and functional cortical networks. Cortical regions and Brodmann areas (BA) corresponding to hubs with a 100% probability across sparsities are listed in Supporting Information Tables SM1 (local hubs) and SM2 (global hubs). Further considerations about the anatomical location of both local and global hubs in structural and functional networks can be found in the Supporting Information (SM3).

Spatial overlapping of structural and functional hubs based on node degree is displayed in Figure 3. Table I includes BA corresponding to hubs with overlapping probability across sparsities above 40%. Most of the local hubs overlapping functional and structural networks were located in sensorimotor and unimodal association areas for both direct and indirect connections, whereas global hubs were mostly located over heteromodal association areas. Interestingly, most of these cortical regions corresponded to the classical resting-state networks (see Supporting Information SM3 for further information on the anatomical location of global hubs in structural and functional cortical networks).

As the hierarchical clustering criterion used here to determine modularity does not consider the geometrical distance between nodes, no information can be drawn about the small-worldness of modules integrated by local or global communities. To overcome this limitation, we estimated the degree of regional overlapping between

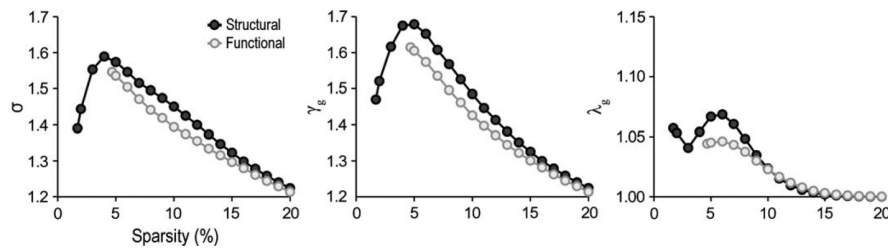


Figure 2.

Topological properties of structural (dark-grey circles) and functional (light-grey circles) cortical networks. Small-worldness ( $\sigma$ ), clustering coefficient ( $\gamma_g$ ), and path length ( $\lambda_g$ ) of networks computed with positive partial correlations. Note that small-worldness was slightly enhanced in structural when compared with functional cortical networks. This enhancement was due to

the natural trend of structural connectivity networks to form segregated clusters (middle panel). The integration ability of functional networks was slightly higher than that in structural networks at lower sparsities, although the two networks behave randomly at higher sparsities (right panel).

these modules and local and global hubs (based on node degree) connected to other nodes through direct connections. Figure 4 shows module-to-hub coincidence across sparsities (above 40%) for the structural and functional network, separately. Cortical regions and BA corresponding to this overlapping are listed in Table II (structural network) and Table III (functional network). Results showed that the degree of overlapping between modules and hubs was higher for global than for local hubs in the two cortical networks. About half of the modules matched with global hubs, and 96% of the global direct hubs in the functional network (vs. 45% in the structural network) showed a modular structure. The degree of coincidence with local hubs decreased to 25%. Of all local hubs, 53.5% and 22.5% were modular in the structural and functional network, respectively. These ratios were similar when different sparsities were considered (above 60% and 100%, data not shown). Most of these modular hubs were restricted to heteromodal association areas; however, only those belonging to the functional network overlapped regions of different functional resting-state networks involved in sensorimotor processing, executive functioning, memory and the default-mode network (DMN; Fig. 4).

We further studied the pattern of connectivity of global modular hubs shared by structural and functional networks. Main results are illustrated in Supporting Information Figure SM4. This analysis confirmed the lack of frontoparietal and frontotemporal connections in the functional network, the reduced number of global modular hubs in the frontal lobe, and the fact that all nodes of the DMN were massively connected to each other.

#### Inferring F-S Coupling From Topological Properties of Structural Cortical Networks

The strength of connectivity decreases with interregional distance in both structural and functional cortical networks

[Lewis et al., 2009; Salvador et al., 2005]. Contrary to our expectation, the influence of within interregional distance on functional correlations was strongest for local direct cortical connections (Supporting Information Fig. SM5). To avoid this influence on network prediction, this factor was eliminated from subsequent analyses.

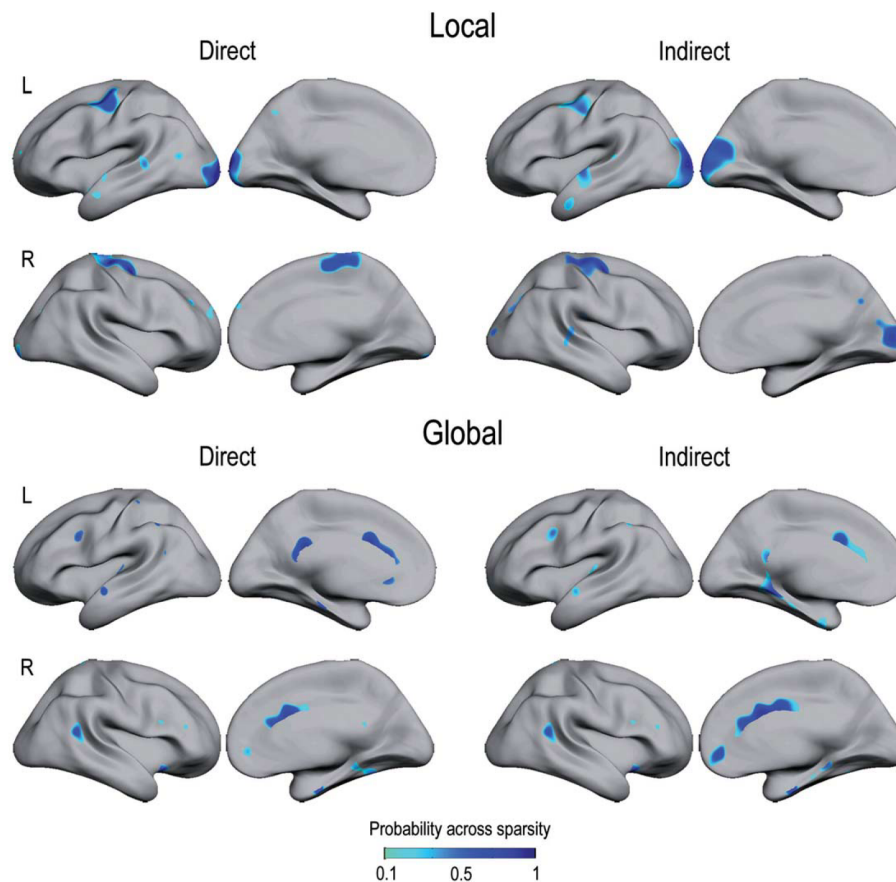
Figure 5 shows the influence of node attributes (all nodes, node degree, betweenness, and modularity) and type of connection (direct vs. indirect) on F-S coupling for local (Fig. 5A) and global structural connections (Fig. 5B), after accounting for interregional distance (statistical thresholds are indicated by dashed lines). Regression analyses showed significant F-S coupling ( $p < 0.05$ ) for most types of connections and sparsities, except for those cortical regions supported by local indirect links. In the latter case, the degree of F-S coupling only reached significance for sparsities above 10% when all nodes and node degree were considered. No significant differences were obtained for modularity. In the case of betweenness, F-S coupling at the local level was only significant for direct connections and sparsities above 14%. Therefore, betweenness centrality was confirmed as the worst predictor of F-S coupling in cortical networks supported by structural local connections.

Comparison among node attributes revealed that F-S coupling supported by direct structural connections for both local and global interactions was strongest for modular nodes ( $p < 0.05$ , after correcting for multiple comparisons across sparsities). For indirect structural connections, F-S coupling supported by centrality metrics and modularity was significantly higher for global connections compared to all nodes ( $p < 0.05$ , after correcting for multiple comparisons across sparsities). However, only local indirect connections for all nodes and node degree significantly accounted for the F-S coupling, at least for sparsities above 10%.

When cortical networks were built with absolute values of both positive and negative partial correlations, levels of F-S coupling increased for direct connections and



## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

**Figure 3.**

Overlapping of local and global hubs in structural and functional cortical networks. Overlapped hubs (based on node degree) were split into those with the highest number of direct connections (left column) and the highest number of indirect pathways (right column) in structural and functional networks, separately.

The color scale represents the proportion of sparsities showing overlapped local/global hubs in both cortical networks. Note that overlapped local hubs were mostly allocated over unimodal association areas, whereas global hubs mainly appeared over heteromodal association areas. L = left; R = right.

decreased for indirect connections. Differences were more noticeable for global nodes (Supporting Information Fig. SM6). As in networks based on positive correlations, modular nodes connected through direct local connections in the structural network were the best predictors of F-S coupling.

#### Inferring F-S Coupling From Topological Properties of Functional Cortical Networks

We next investigated if F-S coupling could be inferred from functional networks by using the above methodological

approach. Figure 6 displays changes in F-S coupling predicted by different types of functional connections. Comparison among node attributes showed that modularity was the best predictor of F-S coupling between the two-modality networks except for local indirect connections. In the latter case, the node degree showed the highest F-S coupling level.

Apart from local betweenness, F-S coupling reached significance for all conditions, except for functional nodes supported by local indirect connections, which resulted in a loss of F-S coupling for sparsities below 10%. Although the degree of F-S coupling was similarly predicted by structural or functional connections, this prediction was significantly enhanced by functional direct connections

♦ Romero-García et al. ♦

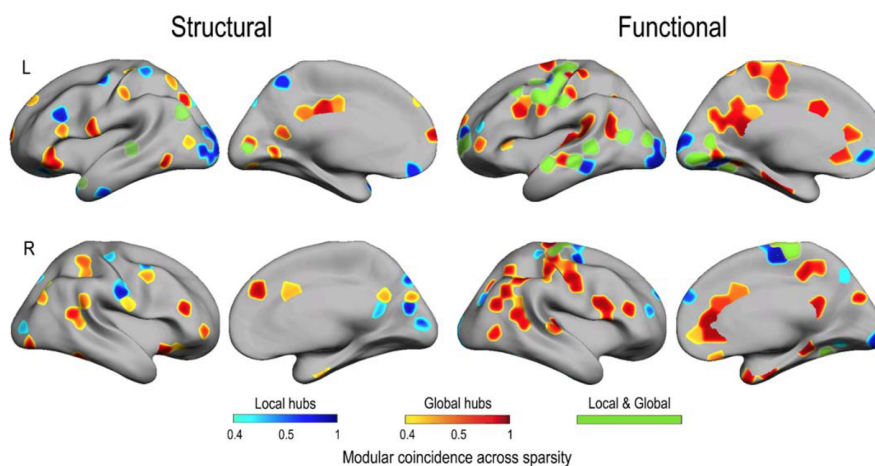
**TABLE I. Anatomical location of overlapped hubs in structural and functional cortical networks**

Type of hub, cortical region	BA	Area	Probability across sparsities (%)
Local indirect			
L Middle temporal gyrus	21	HA	90
R Superior parietal lobe	5	HA	75
R Inferior parietal lobe	40	HA	45
R Dorsolateral prefrontal cortex	9	HA	40
L/R Middle frontal gyrus	6, 8	UA	55–100
L/R Lingual gyrus	18	UA	90–100
L Inferior occipital gyrus	18	UA	55–90
L Middle occipital gyrus	18	UA	60
L/R Precentral gyrus	3, 4	SMA	40–100
R Calcarine sulcus	17	SMA	70
L Cuneus	17	SMA	65–90
L/R Lingual gyrus	17	SMA	50–85
Local indirect			
R Precuneus	31	HA	85
L Superior temporal gyrus	22, 42	HA/UA	80
L/R Fusiform gyrus	18, 19	HA/UA	45–75
L Cuneus	18	UA	80–90
L Inferior temporal gyrus	20	UA	50
L Middle occipital gyrus	18	UA	95
L Superior occipital gyrus	18	UA	50
L/R Lingual gyrus	18	UA	40–70
R Inferior occipital gyrus	18	UA	60
R Middle frontal gyrus	6	UA	80
R Precentral gyrus	6	UA	60
L/R Cuneus	17	SMA	50–55
L/R Lingual gyrus	17	SMA	65–90
L/R Precentral gyrus	4	SMA	40–70
R Calcarine sulcus		SMA	100
R Poscentral gyrus	3	SMA	55
Global direct			
L Inferior parietal lobe	40	HA	40–65
L/R Superior parietal lobe	7, 39	HA	55–80
R Cuneus	18	HA	60
R Dorsolateral prefrontal cortex	9	HA	90
R Parahippocampal gyrus	28	HA	45
R Posterior cingulate	31	HA	40
L/R Superior temporal gyrus	22	HA/UA	65–90
Global indirect			
L Perirhinal cortex	36	HA	60
L/R Anterior cingulate	24, 32	HA	45–55
L/R Dorsolateral prefrontal cortex	9	HA	50–65
L/R Inferior parietal lobe	39, 40	HA	65–75
R Parahippocampal gyrus	38	HA	55
R Superior parietal lobe	7	HA	50
R Medial frontal gyrus	10	HA	45
R Ventrolateral prefrontal cortex	47	HA	40
L/R Superior temporal gyrus	22	HA/UA	70–90
L Fusiform gyrus	33	HA/UA	40
L Precentral gyrus	6	UA	65
R Cuneus	18	UA	65

BA: Brodmann areas; R: right; L: left; SMA: sensory-motor area; UA: Unimodal association area; HA: heteromodal association area.



## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

**Figure 4.**

Regional distribution of cortical modules overlapping local (blue scale) and global hubs (red scale) in structural and functional networks. The color scale represents proportions for a modular node reached the hub criterion (node degree) across sparsities. Those modular nodes overlapping both local and global hubs are represented in green. L = left; R = right.

( $p < 0.05$  after correcting for multiple comparisons across sparsities). Thus, mean F-S coupling for nodes with high modularity linked through direct connections was 26% higher in the functional than in the structural network at the local level, and 67% higher at global than at local level.

Levels of F-S coupling increased when cortical networks were based on absolute values of positive and negative partial correlations. As illustrated in Supporting Information Figure SM7, modularity was corroborated as the best predictor of F-S coupling for direct connections at both local and global levels. In contrast, F-S coupling based on indirect connections never reached statistical significance.

## DISCUSSION

Although evidence suggests that resting-state functional connectivity is shaped by the structural organization of the brain [Greicius et al., 2009; Honey et al., 2009; Koch et al., 2002; Van den Heuvel et al., 2009], there is no histological validation of the anatomical substrate of resting-state cerebral networks to date. This is congruent with previous evidence showing that DTI-based structural connectivity patterns can hardly be inferred from resting-state functional connectivity patterns based on hemodynamically-driven changes derived from fMRI, suggesting that mechanisms underlying both types of connectivity may be unrelated [Honey et al., 2009]. Among novelties of the current study, we found that when structural and functional networks are exclusively based on measurements of cortical

grey matter, like cortical thickness and glucose consumption, the F-S coupling can be better inferred from functional than from structural network properties in normal aging. In this particular case, F-S coupling is mainly constrained by properties supporting segregation of information (i.e., local direct connections and nodes with high modularity), at least when cortical networks are built on the only basis of positive correlations. If absolute correlation values are considered to create cortical networks, levels of F-S coupling increase, especially for global connections. This finding should be interpreted cautiously not only because the nature of anti-correlations is still under debate [e.g., Blumenfeld et al., 2004; Gong et al., 2012], but also because networks based on absolute correlations showed lower small-world properties than those derived from networks only containing positive correlations (Fig. 2 and Supporting Information Fig. SM1). As will be argued below, findings derived from connectivity networks based on positive correlations correspond better to aging-induced alterations in the functional integration of information.

Functional segregation is determined to a great extent by the network capacity for functional integration [Gong et al., 2012; Stam, 2010], suggesting that connectivity in local regions, mostly involved in specialized functions, depends on interactions among distant regions devoted to higher cognitive functions. This brain organization has demonstrated to maximize the efficiency of local and global information processing at relatively low cost in the human brain [Achard and Bullmore, 2007]. The balance

**TABLE II. Anatomical location of modular nodes overlapping hubs in the structural network**

Type of hub, cortical region	BA	Area	Probability across sparsities (%)
<b>Local</b>			
L Inferior Frontal Gyrus	47	HA	90
L Medial Frontal Gyrus	10	HA	90
L Precuneus	7	HA	65–90
L Middle Temporal Gyrus	21, 39	HA	45–75
R Posterior Cingulate	29	HA	50
L Temporal Pole	38	HA/UA	40–100
L Inferior Occipital Gyrus	18	UA	80–100
L/R Cuneus	7, 17, 18, 19	UA	40–100
L Inferior Temporal Gyrus	20	UA	80
L Middle Occipital Gyrus	18, 19	UA	45–65
L Middle Frontal Gyrus	6, 9	SMA/HA	70–100
R Lingual Gyrus	17, 18	SMA/UA	55–100
R Postcentral Gyrus	2, 3	SMA	50–100
L Precentral Gyrus	4	SMA	95
<b>Global</b>			
L Posterior Cingulate Gyrus	31	HA	55–95
L/R Inferior Frontal Gyrus	9, 47	HA	40–90
L/R Precuneus	7, 19, 31	HA	40–90
L Middle Temporal Gyrus	21, 39	HA	60–85
L Posterior Cingulate	30	HA	65
L Inferior Parietal Lobule	40	HA	60
L/R Anterior Cingulate Gyrus	24	HA	45–55
L Superior Parietal Lobule	7	HA	50
R Parahippocampal Gyrus	35	HA	50
L Superior Frontal Gyrus	8, 9	HA/UA	40–100
R Fusiform Gyrus	19, 37	HA/UA	95–100
R Medial Frontal Gyrus	6	HA/UA	100
L/R Superior Temporal Gyrus	13, 38, 39	HA/UA	45–90
L/R Inferior Temporal Gyrus	37	UA	45–90
R Cuneus	18	UA	60
R Middle Occipital Gyrus	19	UA	60
R Middle Frontal Gyrus	6, 10	SMA/HA	55–70
L Lingual Gyrus	18, 19	SMA/UA	45–95
L Precentral Gyrus	4	SMA	100
L/R Postcentral Gyrus	3, 43	SMA	40–45

BA: Brodmann areas; R: right; L: left; SMA: sensory-motor area; UA: Unimodal association area; HA: heteromodal association area.

between local and global network elements is affected by aging processes [Sun et al., 2012], which is consistent with structural neuroimaging evidence showing that aging-related cognitive deficits not only arise from local cortical changes but also from failures in the integration of information between distant cortical regions [O’Sullivan et al., 2001].

Graph theory analyses applied to aging have revealed that both local and global efficiency are reduced in functional brain networks derived from resting-state fMRI [Achard and Bullmore, 2007], these effects becoming more evident in frontal and parietal cortical regions. Accordingly, evidence suggests that the large fronto-cingulo-parietal module responsible for coordinating resting-state brain circuits is segregated in anterior and posterior modules [Meunier et al., 2009], leading to increased intra-modular connections in frontal and parietal regions in detrimental to

inter-modular connections [see also Chen et al., 2011]. This result is not restricted to resting state conditions, but also becomes evident during memory encoding and recognition [Wang et al., 2010]. Thus, increased path length in aging has been related to loss of frontoparietal connections [Wang et al., 2010], illustrating the impact of aging in the balance between integration and segregation, and confirming that a decrease in the capacity of integration of information is followed by an increase of segregation.

In line with these findings, we found less modular hubs within the frontal lobe and decreased connectivity between temporoparietal global modular hubs and frontal nodes in the functional network. The loss of frontal centrality and modularity was replaced by an enhancement of global modular hubs overlapping the primary somatosensory cortex (BA 2, 3), middle temporal gyrus (BA 39) and parahippocampal gyrus (BA 35) highly connected to other global

## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

TABLE III. Anatomical location of modular nodes overlapping hubs in the functional network

Type of hub, cortical region	BA	Area	Probability across sparsities (%)
<b>Local</b>			
L Middle Temporal Gyrus	21, 22, 37	HA	100
L Dorsal Anterior Cingulate	32	HA	80
L/R Fusiform Gyrus	18, 19, 20, 37	HA/UA	65–100
L/R Medial Frontal Gyrus	6, 10	HA/UA	65–100
L Inferior Occipital Gyrus	17, 18	UA	100
R Paracentral Lobule	6	UA	100
L Middle Occipital Gyrus	18	UA	80–90
L/R Cuneus	17, 18	UA	40–100
L Middle Frontal Gyrus	6, 9, 10	SMA/HA	40–100
L Superior Frontal Gyrus	6, 10	SMA/HA	70–100
L/R Lingual Gyrus	17, 18, 19	SMA/UA	40–100
L Precentral Gyrus	4, 6	SMA	65–100
L Postcentral Gyrus	2, 3	SMA	70–95
<b>Global</b>			
L/R Middle Temporal Gyrus	21, 22, 37, 39	HA	100
R Inferior Frontal Gyrus	9	HA	100
R Uncus	38	HA	100
L/R Precuneus	7, 31, 39	HA	50–100
L Posterior Cingulate	30, 31	HA	90–100
L/R Parahippocampal Gyrus	19, 35	HA	95–100
L/R Inferior Parietal Lobule	40	HA	55–100
R Insula	13	HA	45–100
R Anterior Cingulate	24, 32	HA	40–100
L Superior Frontal Gyrus	9	HA	65
R Fusiform Gyrus	20, 37	HA/UA	100
L/R Middle Frontal Gyrus	6, 10	HA/UA	65–100
L/R Medial Frontal Gyrus	6, 10, 11	HA/UA	55–100
L/R Superior Temporal Gyrus	22, 41, 13, 39	HA/UA	40–100
L Transverse Temporal Gyrus	41	UA	100
R Cuneus	18	UA	100
R Superior Parietal Lobule	7	UA	100
L/R Middle Occipital Gyrus	18, 37	UA	90–100
L Lingual Gyrus	18	UA	95
L/R Paracentral Lobule	5, 6	UA	45–100
L/R Precentral Gyrus	4, 6	SMA/UA	40–100
L/R Postcentral Gyrus	2, 3, 7	SMA	45–100

BA: Brodmann areas; R: right; L: left; SMA: sensory-motor area; UA: Unimodal association area; HA: heteromodal association area; DMN: default-mode network.

modular hubs outside the frontal lobe (Supporting Information Fig. SM4). On the contrary, global modular nodes overlapping the DMN were highly connected to each other in the two networks. This increased connectivity was mainly evident within the posterior parietal lobe, particularly among regions like precuneus/posterior cingulate, angular gyrus, lingual gyrus, and inferior parietal lobe. This pattern of results, supported by anatomical evidence in monkeys [e.g., Cavada and Goldman-Rakic, 1989], may indicate that the resting-state network involved in the executive function is more affected by aging than other networks more related to somatosensory processing and memory function. This hypothesis has been extensively supported by studies suggesting that aging-related cognitive deficits are primarily due to impaired executive con-

trol governed by the lateral prefrontal cortex [e.g., Braver and West 2008]. On the other hand, the pattern of connectivity specifically related to the DMN may be indicative of altered default-mode activity. In this line, functional imaging studies performed in older adults have shown less deactivation in default-mode regions, which could have important implications for information processing [Grady et al., 2006; Lustig et al., 2003; Miller et al., 2008].

## METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS

In the present study, local-direct connections were defined as correlations between cortical regions whose centroids were separated by Euclidean distances below 30

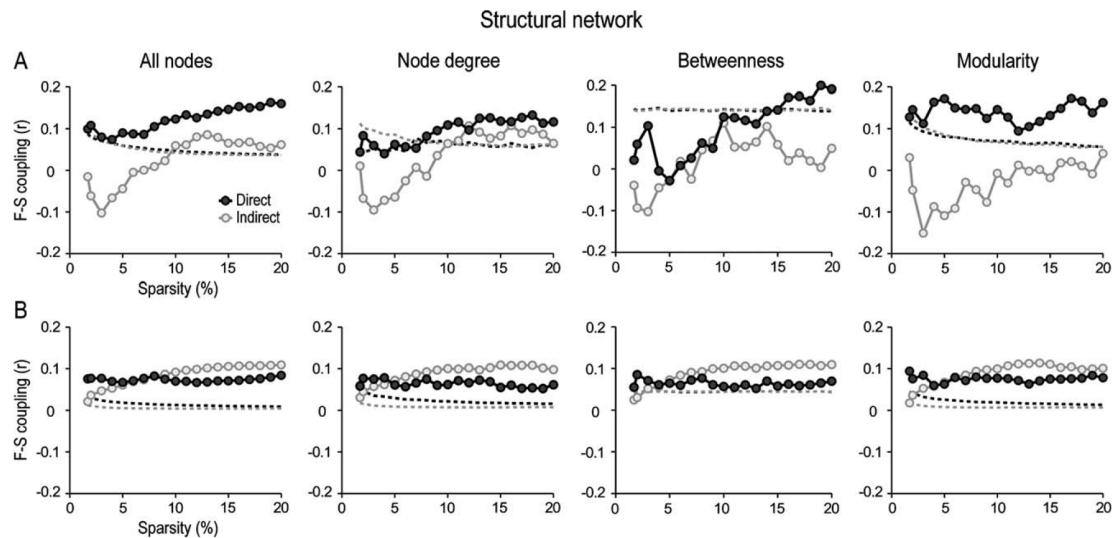


Figure 5.

Functional-structural (F-S) coupling as a function of node attributes and intrinsic properties of structural network connections. F-S coupling was displayed for direct (dark-grey circles) and indirect connections (light-grey circles) for cortical regions communicated through both local (A) and global interactions (B) across different levels of sparsity in the structural network. This analysis was performed for all nodes in the network, and for

those nodes with either high centrality (based on node degree or betweenness) or high modularity. Dashed lines represent the statistical threshold ( $p < 0.05$ ) for each condition. Values above the dashed line represent significant F-S correlations. Note that local direct structural connections were excellent predictors of F-S coupling in cortical networks supported by local (A), but not by global elements (B).

mm. Several considerations should be taken into account regarding this criterion. On the one hand, the choice of 30 mm corresponds to the maximum length of short-association fibers [Schüz and Braitenberg, 2002] but is also constrained by technical limitations. For instance, connections below 30 mm for cortical regions of 250 mm<sup>2</sup> would lead to a drastic decrease in the density of local connections. Thus, connections of 15 mm would lead to 53% of the cortical regions locally disconnected, whereas connections above 30 mm would result in highly similar networks at local and global levels [Sepulcre et al., 2010].

Furthermore, cortical distances below 30 mm do not necessarily reveal anatomical connections through short-association fibers, mainly for two reasons. Firstly, because the Euclidean metric, although largely used in small-world studies [Honey et al., 2009; Salvador et al., 2005; Sepulcre et al., 2010], neglects cortical geometry, and consequently, underestimates the length of connections between adjacent gyri, which is especially remarkable in the particular case of the corpus callosum and the arcuate fasciculus. The second reason is the controversy generated by comparing structural networks obtained with cortical thickness measurements and DTI-based tractography. Although inter-regional correlations of cortical thickness have shown similarities with respect to tractography maps [Lerch et al.,

2006], other studies have found that only 35 to 40% of the positive thickness correlations match results from tractography [Gong et al., 2012]. Few human U-fibers have been successfully detected with DTI tractography [Jian and Vemuri, 2007; Oishi et al., 2011], suggesting that DTI-based graph theory analyses have no resolution enough to determine short-association fibers.

## CONCLUSIONS

Accumulating evidence suggests that coupling between structural and functional cortical connectivity discloses critical aspects of cortical organization in health [Greicius et al., 2009; Honey et al., 2009; Koch et al., 2002; Van den Heuvel et al., 2009] and disease [Skudlarski et al., 2010; Zhang et al., 2011]. However, node attributes and connection properties affecting this balance have remained unexplored. Here we show that the greatest level of F-S coupling emerge in normal aging when inference is based on local direct connections of functional nodes with high modularity, meaning that F-S coupling in aging is mainly constrained by those network elements involved in the segregation of information. Given that normal aging is associated with cognitive decline mainly affecting the frontal



## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

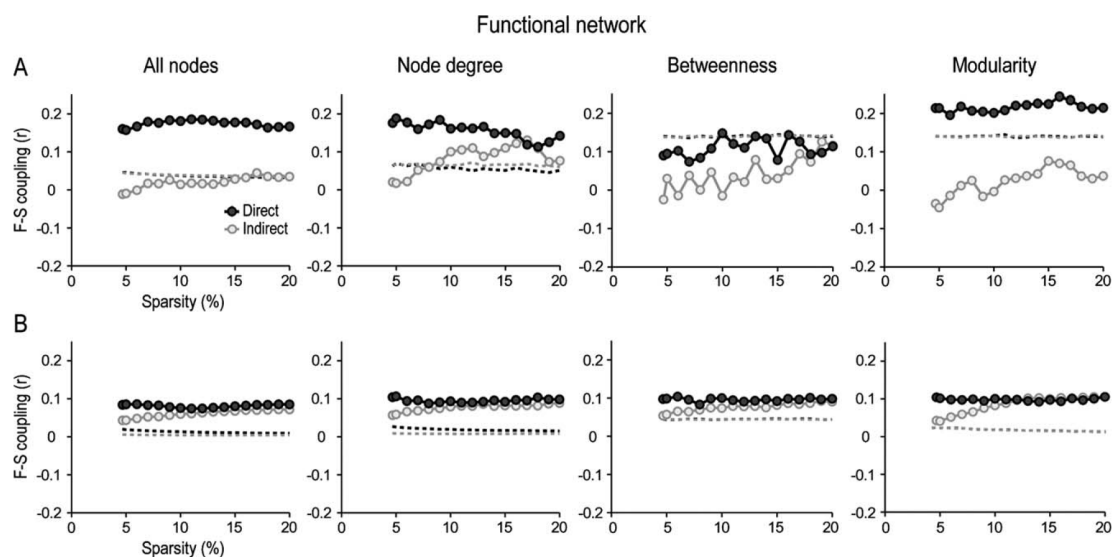


Figure 6.

Functional-structural (F-S) coupling as a function of node attributes and intrinsic properties of functional network connections. F-S coupling was displayed for direct (dark-grey circles) and indirect connections (light-grey circles) for cortical regions communicated through both local (A) and global interactions (B) across different levels of sparsity in the functional network. This

analysis was performed for all nodes in the network, and for those nodes with either high centrality (based on node degree or betweenness) or high modularity. Dashed lines represent the statistical threshold ( $p < 0.05$ ) for each condition. Values above the dashed line represent significant F-S correlations.

lobe and integration of information, the superior capacity of functional local network properties to predict F-S may partially reveal these aging-related deficits. Taken collectively, our results support the hypothesis that network coupling in aging strongly depends on node attributes and intrinsic properties of the functional network. Future research should unveil if impaired coupling between functional and structural cortical networks improve our ability to anticipate prevalent aging-related neurodegenerative disorders.

## REFERENCES

- Achard S, Bullmore E (2007): Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* 3:e17.
- Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2008): Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci* 28:9239–9248.
- Batouli AH, Boroomand A, Fakhri M, Sikaroodi H, Oghabian MA, Firouznia K (2009): The effect of aging on resting- state brain function: an fMRI study. *Iran J Radiol* 6:153–158.
- Bernhardt BC, Chen Z, He Y, Evans AC, Bernasconi N (2011): Graph-theoretical analysis reveals disrupted small-world organization of cortical thickness correlation networks in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex* 21:2147–2157.
- Blumenfeld H, McNally KA, Vanderhill SD, Paige AL, Chung R, Davis K, Norden AD, Stokking R, Studholme C, Novotny EJ Jr, Zupal IG, Spencer SS (2004): Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cereb Cortex* 14:892–902.
- Braver TS, West R (2008): Working memory, executive control and aging. In: Craik FI, Salthouse TA, editors. *The Handbook of Aging and Cognition*, 3rd ed. New York: Psychology Press. pp 311–372.
- Canavda C, Goldman-Rakic PS (1989): Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* 287:422–445.
- Chen ZJ, He Y, Rosa-Neto P, Gong G, Evans AC (2011): Age-related alterations in the modular organization of structural cortical network by using cortical thickness from MRI. *Neuroimage* 56:235–245.
- Chen ZJ, He Y, Rosa P, Germann J, Evans AC (2008): Revealing modular architecture of human brain structural networks by using cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 18:2374–2381.
- Cohen MX, Elger CE, Weber B (2008): Amygdala tractography predicts functional connectivity and learning during feedback-guided decision-making. *Neuroimage* 39:1396–1407.
- Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ (2006): An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31:968–980.

- Fan Y, Shi F, Smith JK, Lin W, Gilmore JH, Shen D (2011): Brain anatomical networks in early human brain development. *Neuroimage* 54:1862–1871.
- Ferrarini L, Veer IM, Baerends E, van Tol MJ, Renken RJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, Zitman FG, Penninx BW, van Buchem MA, Reiber JH, Rombouts SA, Milles J (2009): Hierarchical functional modularity in the resting-state human brain. *Hum Brain Mapp* 30:2220–2231.
- Fjell AM, Westlye LT, Amlie I, Espeseth T, Reinvang I, Raz N, Agartz I, Salat DH, Greve DN, Fischl B, Dale AM, Walhovd KB (2009): High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cereb Cortex* 19:2001–2012.
- Freeman LC (1977): Set of measures of centrality based on betweenness. *Sociometry* 40:35–41.
- Gazzaley A, D'Esposito M (2007): Top-down modulation and normal aging. *Ann NY Acad Sci* 1097:67–83.
- Giovacchini G, Lerner A, Toczek MT, Fraser C, Ma K, DeMar JC, Herscovitch P, Eckelman WC, Rapoport SI, Carson RE (2004): Brain incorporation of 11C-arachidonic acid, blood volume, and blood flow in healthy aging: a study with partial-volume correction. *J Nucl Med* 45:1471–1479.
- Gong G, He Y, Chen ZJ, Evans AC (2012): Convergence and divergence of thickness correlations with diffusion connections across the human cerebral cortex. *Neuroimage* 59:1239–1248.
- Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G (2006): Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *J Cogn Neurosci* 18:227–241.
- Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF (2009): Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 19:72–78.
- Hagmann P, Sporns O, Madan N, Cammoun L, Pienaar R, Wedeen VJ, Meuli R, Thiran JP, Grant PE (2010): White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:19067–19072.
- Hänggi J, Wotruba D, Jäncke L (2011): Globally altered structural brain network topology in grapheme-color synesthesia. *J Neurosci* 31:5816–5828.
- He Y, Dagher A, Chen Z, Charil A, Zijdenbos A, Worsley K, Evans A (2009): Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load. *Brain* 132:3366–3379.
- He Y, Chen Z, Evans A (2008): Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 28:4756–4766.
- He Y, Chen ZJ, Evans AC (2007): Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex* 17:2407–2419.
- Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, Hagmann P (2009): Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:2035–2040.
- Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O (2007): Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10240–10245.
- Jeon T, Mishra V, Uh J, Weiner M, Hatanpaa KJ, White CL III, Zhao YD, Lu H, Diaz-Arrastia R, Huang H (2012): Regional changes of cortical mean diffusivities with aging after correction of partial volume effects. *Neuroimage* 62:1705–1716.
- Jian B, Vemuri BC (2007): A unified computational framework for deconvolution to reconstruct multiple fibers from diffusion weighted MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 26:1464–1471.
- Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M (2002): An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 16:241–250.
- Langer N, Pedroni A, Gianotti LR, Hanggi J, Knoch D, Jäncke L (2012): Functional brain network efficiency predicts intelligence. *Hum Brain Mapp* 33:1393–1406.
- Lewis JD, Theilmann RJ, Sereno MI, Townsend J (2009): The relation between connection length and degree of connectivity in young adults: a DTI analysis. *Cereb Cortex* 19:554–562.
- Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, Greenstein DK, Lenroot RK, Giedd J, Evans AC (2006): Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage* 31:993–1003.
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL (2003): Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:14504–14509.
- Lv B, Li J, He H, Li M, Zhao M, Ai L, Yan F, Xian J, Wang Z (2010): Gender consistency and difference in healthy adults revealed by cortical thickness. *Neuroimage* 53:373–382.
- Maris (2004): Randomization tests for ERP topographies and whole spatiotemporal data matrices. *Psychophysiology* 41:142–151.
- Maslov S, Sneppen K (2002): Specificity and stability in topology of protein networks. *Science* 296:910–913.
- McGinnis SM, Brickhouse M, Pascual B, Dickerson BC (2011): Age-related changes in the thickness of cortical zones in humans. *Brain Topogr* 24:279–291.
- Meunier D, Achard S, Morcom A, Bullmore E (2009): Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage* 44:715–723.
- Miller SL, Celone K, DePeau K, Diamond E, Dickerson BC, Rentz D, Pihlajamaki M, Sperling RA (2008): Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2181–2186.
- Oishi K, Huang H, Yoshioka T, Ying SH, Zee DS, Zilles K, Amunts K, Woods R, Toga AW, Pike GB, Rosa-Neto P, Evans AC, van Zijl PC, Mazziotta JC, Mori S (2011): Superficially located white matter structures commonly seen in the human and the macaque brain with diffusion tensor imaging. *Brain Connect* 1:37–47.
- Oishi K, Zilles K, Amunts K, Faria A, Jiang H, Li X, Akhter K, Hua K, Woods R, Toga AW, Pike GB, Rosa-Neto P, Evans A, Zhang J, Huang H, Miller MI, van Zijl PC, Mazziotta J, Mori S (2008): Human brain white matter atlas: identification and assignment of common anatomical structures in superficial white matter. *Neuroimage* 43:447–457.
- Oppen-Rhein R, Strimmer K (2007): Accurate ranking of differentially expressed genes by a distribution-free shrinkage approach. *Stat Appl Genet Mol Biol* 6:9.
- O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS (2001): Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 57:632–638.
- Peng J, Wang P, Zhou N, Zhu J (2009): Partial correlation estimation by joint sparse regression models. *J Am Stat Assoc* 104: 735–746.
- Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD (2005): Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 15:1676–1689.

## ♦ Functional-Structural Coupling in Cortex ♦

- Romero-Garcia R, Atienza M, Clemmensen LH, Cantero JL (2012): Effects of network resolution on topological properties of human neocortex. *Neuroimage* 59:3522–3532.
- Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E (2005): Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex* 15:1332–1342.
- Sanabria-Diaz G, Melie-Garcia L, Iturria-Medina Y, Aleman-Gomez Y, Hernandez-Gonzalez G, Valdes-Urrutia L, Galan L, Valdes-Sosa P (2010): Surface area and cortical thickness descriptors reveal different attributes of the structural human brain networks. *Neuroimage* 50:1497–1510.
- Schäfer J, Strimmer K (2005): A shrinkage approach to large-scale covariance matrix estimation and implications for functional genomics. *Stat Appl Genet Mol Biol* 4:32.
- Schüz A, Braitenberg V (2002): The human cortical white matter: quantitative aspects of cortico-cortical long-range connectivity. In: Schüz A, Miller R, editors. *Cortical Areas: Unity and Diversity*. London: CRC Press. pp 377–385.
- Schwarz AJ, Gozzi A, Bifone A (2008): Community structure and modularity in networks of correlated brain activity. *Magn Reson Imaging* 26:914–920.
- Sepulcre J, Liu H, Talukdar T, Martincorena I, Yeo BT, Buckner RL (2010): The organization of local and distant functional connectivity in the human brain. *PLoS Comput Biol* 10:e1000808.
- Skudlarski P, Jagannathan K, Anderson K, Stevens MC, Calhoun VD, Skudlarska BA, Pearlson G (2010): Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: A combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry* 68:61–69.
- Soffer SN, Vazquez A (2005): Network clustering coefficient without degree-correlation biases. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 71:057101.
- Stam CJ (2010): Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: A complex networks perspective. *Int J Psychophysiol* 77:186–194.
- Sun J, Tong S, Yang GY (2012): Reorganization of brain networks in aging and age-related diseases. *Aging Dis* 3:181–193.
- Supekar K, Uddin LQ, Prater K, Amin H, Greicius MD, Menon V (2010): Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage* 52:290–301.
- Tijms BM, Serès P, Willshaw DJ, Lawrie SM (2012): Similarity-based extraction of individual networks from gray matter MRI scans. *Cereb Cortex* 22:1530–1541.
- Travers J, Milgram S (1969): An experimental study of the small world problem. *Sociometry* 32:425–443.
- Van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2009): Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 30:3127–3141.
- Van den Heuvel MP, Mandl R, Luijckes J, Hulshoff, Pol H (2008): Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default functional connectivity. *J Neurosci* 28:10844–10851.
- Van Wijk BC, Stam CJ, Daffertshofer A (2010): Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory. *PLoS One* 5:e13701.
- Wang L, Li Y, Metzack P, He Y, Woodward TS (2010): Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. *Neuroimage* 50:862–872.
- Watts DJ, Strogatz SH (1998): Collective dynamics of “small-world” networks. *Nature* 393:440–442.
- Wu K, Taki Y, Sato K, Kinomura S, Goto R, Okada K, Kawashima R, He Y, Evans AC, Fukuda H (2012): Age-related changes in topological organization of structural brain networks in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 33:552–568.
- Zhang Z, Liao W, Chen H, Mantini D, Ding JR, Xu Q, Wang Z, Yuan C, Chen G, Jiao Q, Lu G (2011): Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 134:2912–2928.